

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°
458

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GILOT André

(Né le 22 Juillet 1932, à Puteaux (Seine))

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS D'UNE FORME DE PASSAGE DE LA MALADIE DE
LETTERER-SIWE EN MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN,**

**Essai d'unification pathogénique des maladies de
Letterer-Siwe, de Hand-Schüller-Christian et du
granulome eosinophile grace à l'aspect nouveau
que leur a donné la corticothérapie.**

Président : Mr. Jacques DELARUE, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

NÉE 1959

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GILOT André

Né le 22 Juillet 1932, à Puteaux (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le



**A PROPOS D'UNE FORME DE PASSAGE DE LA MALADIE DE
LETTERER-SIWE EN MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.**

**Essai d'unification pathogénique des maladies de
Letterer-Siwe, de Hand-Schüller-Christian et du
granulome eosinophile grace à l'aspect nouveau
que leur a donné la corticothérapie.**

Président : Mr. Jacques DELARUE, Professeur.

Ets. GERMAIN

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e

1959

Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.),
 BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.),
 CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.),
 DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.),
 LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.),
 LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
 OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.),
 VELTER (E.).

DOYEN : Léon BINET,
 Membre de l'Institut.

ASSESSEUR : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
(Inst. G. Roussy)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)

MM.

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	(Broussais) GENNES (L. de)
	(Cochin) JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière) SOULIÉ (P.)
	(Pitié) DREYFUS (G.)
	(St-Antoine) KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale prophédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (I.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	(Baudelocque) LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Port-Royal)	N...
	(Tarnier) VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie & thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie & matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (ch. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE,
PROFESSEURS AGREGES,
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)
Anatomie pathologique	pr. s. ch. (BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.) NEVOT (A.), pr. s. ch.
Bactériologie	(BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESCREZ (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	POLONOVSKI (J.), m. conf. (SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf.
Carcinologie	(DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) (COUJARD (R.), pr. s. ch.
Histologie	(MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) DUPONT (V.) (DEROBERTE (L.), pr. s. ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)

	MM.
Neurologie	LHERMITTE (F.)
	(GRANJON (A.)
	(HERVET (E.)
	(LE LORIER (G.)
Obstétrique	(MORIN (P.)
	(MUSSET (R.)
	(ROBEY (M.)
	(THOYER-ROZAT (J.)
	(BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	(SARAUX (H.)
	(JUDET (R.)
Orthopédie	(RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C.), pr.s.ch.
	(CHABAUD (A.)
	(BARCAT (J.)
	(BINET (J.-P.)
	(CAUCHOIX (J.)
	(CHATELIN (C.-L.)
	(DUBOST (Ch.)
	(DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J.)
	(FLABEAU (F.)
	(GERMAIN (A.)
	(LAURENCE (G.), agr.per.
	(LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(LOYGUE (J.)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J.)
	(CROSNIER (J.)
	(HARTMANN (L.)
Pathologie expérimentale	(LOEPPER (J.)
	(MAURICE (J.)
	(PLAS (F.)
	(RICHEL (G.)
	(AUSSANNAIRE (M.)
Pathologie médicale	(BOUR (H.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)

	MM.
Pathologie médicale.....	(BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie.....	(LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie.....	(PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phthisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
Stomatologie.....	(CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie.....	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
	(ABOULKER (P.)
	(AMELINE (A.)
Clinique chirurgicale	(HUGUIER (J.)
	(LEGER (L.)
	(OLIVIER (C.)
	(PADOVANI (P.)
	(POILLEUX (F.)
	(ROUX (M.)
	(VERNE (J.-M.)
	(HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.
	(BOUDIN (G.)
	(CONTE (M.)
Clinique médicale	(DOMART (A.)
	(MILLIEZ (P.)
	(PERRAULT (M.)
	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (S.)
	(TURIAT (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
	(GRASSET (J.)
	(LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale	(MAYER (M.)
	(MERGER (R.)
	(RAVINA (J.)
	(DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique	(OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHÉS
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES
MM.

Bactériologie HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Biochimie médicale..... ETTORI (J.), Pr. à t.pers
Pathologie chirurgicale..... RUDDLER (J.), Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté..... Mr. LENA (J.)

Secrétaires Mme BEURLAND (H.),
Mlle CHAINTREUIL (G.),
Mlle HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs..... Mlles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires Mme CONTET (J.)
Mlles LAURENT (H.),
LE NOIR (G.),
QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

AU SOUVENIR DE MES GRANDS-PÈRES

A MES GRAND-MÈRES

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-PÈRE ET A MA BELLE-MÈRE

A MA FEMME ET A MA FILLE

Pour tous les sacrifices
que comporte le fait d'être
femme et fille d'étudiant ;
pour tous ceux que compor-
tera celui de l'être d'un
médecin de campagne.

En témoignage de mon
profond amour.

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

en particulier à
François BILGER, Christian REDDON, André JOURNAULT

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Docteur Jacques DELARUE

Professeur à la Faculté de Médecine,
Médecin Chef de l'Hôpital-Hospice Paul Brousse,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
notre thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueuse
reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Docteur Jean WEILL

Médecin de l'Hôpital Bretonneau,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre (1939-1945),

Qui a bien voulu nous
confier ce travail et
nous guider dans son élaboration,

Qu'il trouve ici un
remerciement, mais aussi
une preuve de notre
affection déférente.

A Madame le Docteur BARUCH

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Médecin assistant de l'Hôpital Bretonneau,

Dont les conseils ont
guidé ce travail,

En témoignage de notre
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MOZZICONACCI

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Qui a bien voulu nous
permettre de consulter une
de ses observations non
publiée.

Qu'il trouve ici un
sincère remerciement.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX

- 1952-53 - Monsieur le Professeur R. MOREAU
Monsieur le Professeur J. QUENU
- 1953-54 - Monsieur le Professeur A. LEMAIRE
Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNE
- 1954-55 - Monsieur le Professeur MOULONGUET
- 1955-56 - Monsieur le Professeur Agrégé D. MAHOUDEAU
- 1956-57 - Monsieur le Docteur B. JANAIN
Monsieur le Docteur J. WEILL
- 1957-58 - Monsieur le Docteur HEWITT
Monsieur le Docteur HENROT
- 1958-59 - Monsieur le Docteur J. WEILL

A TOUS MES MAÎTRES

sans oublier les premiers, auxquels je dois tant,

Mme et Mr. DUPAS
Instituteurs de TRANS (Mayenne).

Mr. l'Abbé SENECHAL
Curé de TRANS.

I n t r o d u c t i o n

C'est en 1924 que LETTERER fit paraître la première observation de ce qu'il appelait "la réticulose aleucémique". Il s'agissait d'un enfant de six mois, qui devait mourir trois mois plus tard et qui présentait un purpura généralisé, avec suffusions hémorragiques des muqueuses buccales, une angine à fausses membranes, des adénopathies généralisées, une spléno-hépatomégalie, une broncho-pneumonie, une otite, enfin une température oscillante entre 38° et 39°. L'examen anatomo-pathologique permit de constater qu'à l'histologie il y avait, dans la rate, le foie, les ganglions, les foyers purpuriques du derme, et la moelle osseuse, une prolifération de grandes cellules, à cytoplasme abondant, à noyau clair pauvre en chromatine, ovale ou échancré ; elles voisinaient avec quelques cellules géantes. Toutes ces cellules semblaient reliées aux fibres du réticulum par des filaments très fins, ce qui prouvait leur origine réticulaire.

Neuf ans plus tard, en 1933, SIWE décrivait, sous le nom de "Réticulo-endothéliose", un tableau clinique à peu près analogue. Il s'agissait d'un nourrisson de trois mois, qui devait mourir quinze jours plus tard et qui présentait, ici encore, un purpura généralisé, une hépato-splénomégalie, des adénopathies généralisées. Mais apparaissait, en outre, un symptôme nouveau : une tuméfaction correspondant, sur les radiographies, à une image circonscrite de destruction osseuse de la partie moyenne du péroné. A l'histologie, on put encore constater la présence dans tous les organes, reins exceptés,

d'une prolifération de cellules réticulaires : grandes cellules, polygonales, à cytoplasme clair et abondant, à noyau pauvre en chromatine, voisinant avec des cellules géantes, et également avec des zones de nécrose et des foyers d'infarctus. Enfin, la lacune osseuse était occupée par de grandes cellules souvent remplies de granulations lipidiques.

En 1936, ABT et DENENHOLTZ rapprochent de ces deux observations une observation personnelle et quelques autres publiées dans l'intervalle, et ils proposent d'appeler maladie de LETTERER-SIWE cette spléno-hépatomégalie associée à une hyperplasie disséminée de macrophages non surchargés de lipide.

En 1940, WALLGREN, publiant l'observation d'une forme prolongée de maladie de LETTERER-SIWE, rapproche, pour la première fois, cette affection du nourrisson de la maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN sévissant dans la seconde enfance.

En 1942, GREEN et FABER, MALLORY, GROSS et JACOX la rapprochent également du granulome éosinophile des os, qui atteint le grand enfant et l'adulte jeune.

Dès lors, l'idée d'unité entre ces trois entités nosologiques est jetée ; et, si cette opinion fut d'abord assez controversée (SIWE, 1949), actuellement la majorité des auteurs s'y rallient, et aux Journées pédiatriques de 1956, le Professeur DEBRE pouvait dire, en parlant des trois affections :

"Ce n'est au début qu'avec une certaine répugnance que nous avons envisagé ce groupement de syndromes à première vue aussi différents par leur aspect que par leur évolution. Cependant, notre expérience nous a amené à la conviction du bien-fondé de cette opinion".

Dans ce travail, nous nous proposons : d'abord, de faire un rappel clinique, biologique et histologique des maladies de ABT-LETTERER-SIWE, de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et du granulome éosinophile dans

leur description classique ; de prouver ensuite, à l'aide d'une observation recueillie dans le service de notre Maître Jean WEILL et des quelques autres recueillies dans la littérature, l'unité qui existe entre ces trois affections ; d'étudier enfin la nouvelle maladie formée par leur fusion, le trait d'union définitif qui manquait à cette réalisation ayant été créé, de façon artificielle, par l'emploi de la corticothérapie qui a permis aux maladies de LETTERER-SIWE d'évoluer comme des maladies de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

P R E M I È R E P A R T I E

LES MALADIES DE LETTERER-SIWE,
DE HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN & LE GRANULOME EOSINOPHILE
DANS LEUR DESCRIPTION CLASSIQUE.

I.- LA MALADIE DE ABT-LETTERER-SIWE.

A la suite des publications de LETTERER et de SIWE, de nombreux auteurs ont reconnu cette maladie et une cinquantaine d'observations en ont été publiées. Elle frappe les nourrissons de moins de deux ans ; son étiologie reste encore inconnue.

Le début est des plus variables. Tantôt, c'est un des grands symptômes de la maladie : éruption, tuméfaction ganglionnaire, gêne respiratoire, voire tumeur osseuse palpable, qui fera consulter. Tantôt, elle sera reconnue au cours d'un épisode infectieux avec température élevée, notamment au cours d'une otite. Tantôt, enfin, c'est pour une atteinte de l'état général : ici, progressive : pâleur, anorexie, tendance aux cris ; là, aiguë : diarrhée, vomissements, déshydratation, que les parents amèneront leur bébé à l'hôpital.

Le diagnostic sera d'autant plus facile que la symptomatologie sera plus riche. En effet, à la période d'état, l'étude de la maladie comporte trois grands chapitres : l'atteinte cutanée, l'atteinte osseuse, l'atteinte viscérale.

= L'atteinte cutanée manque rarement ; le Professeur DEBRE l'a retrouvée 9 fois sur 11, et Monsieur Robert CLEMENT insiste sur sa fréquence. Elle a été bien étudiée Outre-Atlantique par Donald RUSH. Pour celui-ci, elle n'est caractéristique, ni par son aspect, ni par sa localisation. Elle peut simuler des lésions cutanées bénignes, telles que : eczéma séborrhéique, moniliase, trichophytie, pyodermites, purpura toxique, érythème fessier. On peut, en effet, y rencontrer tous les éléments dermatologiques connus ; on y a même décrit des pigmentations et des télangiectasies.. Pour les auteurs français (les Professeurs DEBRE et Julien MARIE), l'atteinte cutanée est très caractéristique. Certes, l'aspect des éléments n'est pas typique : maculopapules arrondies de petite taille, plus ou moins confluentes, ici rosées et s'effaçant à la vitropression, là purpuriques, ou encore cuivrées jaunâtres, recouvertes d'une petite croûte brunâtre desquamant finement. Par contre, la topographie est caractéristique. L'éruption siège essentiellement sur le tronc, le cuir chevelu et les plis de flexion proximaux (cou, creux axillaires, plis inguinaux), et laisse la plupart du temps les membres indemnes de toute lésion. L'intensité de l'éruption est variable suivant les cas et le moment de l'évolution. Enfin, cette éruption est généralement prurigineuse, parfois même il s'agit d'un prurit ferox avec nombreuses lésions de grattage.

= L'atteinte osseuse est, à l'opposé de l'atteinte cutanée, inconstante ou plus probablement méconnue, surtout dans les premières observations de maladie de LETTERER-SIWE où elle n'était pas recherchée systématiquement. VESLOT prétend que les exemples d'atteinte osseuse seraient multipliés si on allait toujours jusqu'à l'examen anatomique pour découvrir les lésions. Cliniquement, elle est le plus souvent muette. Parfois cependant, on peut palper une tuméfaction des os longs, qui correspond à des modifications pathologiques péri-tumorales. Au crâne, on peut même, derrière cette tuméfaction molle et souvent expansive à la toux, percevoir

l'arête pointue du rebord de l'os sain qui dessine le pourtour de la lacune. Les radiographies montrent parfois des images non homogènes de décalcification diffuse. Mais, le plus souvent, elles montrent des lacunes claires, parfaitement homogènes, presque taillées à l'emporte-pièce. Sur les os longs, celles-ci sont ovalaires ou arrondies et soufflent l'os qui les entoure. Sur les os du crâne, elles confluent fréquemment et prennent l'aspect en "carte de géographie", si caractéristique. Les localisations osseuses peuvent intéresser tous les os du squelette, sauf toutefois ceux de la main ou du pied.

= L'atteinte viscérale est constante, mais variable dans son intensité et ses localisations.

L'hépatomégalie est fréquente. Le foie est nettement augmenté de volume, débordant le rebord costal de 3 à 6 centimètres. Il est ferme, régulier, indolore.

La splénomégalie est également fréquente. La rate peut prendre des proportions considérables et atteindre la crête iliaque. Elle est indolore, lisse et de consistance ferme.

Les adénopathies font également fréquemment partie du tableau clinique. Les ganglions sont petits, fermes, sans périadénite, dispersés dans les diverses aires ganglionnaires superficielles, cervicales, axillaires et inguinales. L'autopsie a permis de constater l'existence de ganglions profonds, et elle a montré que, lorsque les ganglions n'étaient pas décelables cliniquement, ils étaient presque toujours envahis histologiquement.

Enfin, l'atteinte pulmonaire n'est pas rare. Parfois muette cliniquement, elle est découverte par la radio systématique. Parfois, au contraire, elle se traduit par une dyspnée intense et alarmante avec polypnée, tirage, battement des ailes du nez et cyanose. Entre ces deux extrêmes, tous les degrés

d'atteinte pulmonaire peuvent se rencontrer. Les résultats de l'auscultation sont, eux aussi, très variables. La plupart du temps, l'auscultation est normale. Parfois, on a pu entendre une respiration un peu rude ou même des râles bulleux disséminés. Les radiographies montrent également des images variables : tantôt une simple accentuation de la trame hilare, tantôt des images micronodulaires fines, pseudo-granuliques, tantôt enfin des images de pneumopathie bulleuse.

L'évolution est classiquement mortelle, la survie n'allant que de quelques jours à quelques mois. La mort survient soit dans le marasme et l'athrepsie, soit le plus souvent au cours d'une complication infectieuse ou mécanique.

Au point de vue biologique, on note peu de perturbations ; on a signalé une anémie progressive, nécessitant des transfusions fréquentes. Quant à la formule blanche, ses variations d'un cas à l'autre en empêchent tout essai de description. En outre, le temps de coagulation et le temps de saignement sont, la plupart du temps, normaux. Il n'y a pas non plus de trouble humoral notoire ; en particulier, le taux du cholestérol dans le sang est normal.

L'anatomie pathologique montre qu'il s'agit d'une hyperplasie disséminée du tissu réticulo-endothélial. Macroscopiquement, il y a une invasion de tous les organes cités lors de notre étude clinique. Microscopiquement, peuvent être touchés non seulement derme, foie, rate, ganglions et os, mais encore poumons, reins, corps thyroïde, hypophyse, surrénales, endocarde, thymus. Cette atteinte histologique est caractéristique, quel que soit l'organe lésé. Elle est régulière et envahit tout un organe ou toute une partie de celui-ci ; il n'y a pas de nodule. Elle reste limitée à cet organe et ne le déborde pas. Les éléments cellulaires qui la composent sont de deux sortes : des éléments typiques et des éléments atypiques.

Les éléments typiques sont les éléments constitutifs habituels du système réticulo-endothélial. Ils sont formés de trois sortes de cellules : les cellules réticulaires, cellules étoilées dont les prolongements s'anastomosent ; les cellules monocytaires, grands leucocytes à cytoplasme abondant et compact ; les cellules histiocytaires, de la taille d'un grand lymphocyte, ovalaires ou polyédriques, à noyau clair et échancré, contenant fréquemment un nucléole.

Les éléments atypiques dérivent des premiers. Ce sont les cellules géantes, qui mesurent vingt à trente μ et peuvent atteindre quarante à cinquante μ . Leur noyau est clair, nucléolé, irrégulier, bourgeonnant, ou découpé, anfractueux. Leur cytoplasme est pâle, avec des vacuoles qui contiennent des débris cellulaires ou hématiques. Ces cellules géantes peuvent s'agglomérer et former de véritables syncytiums.

Enfin, toutes ces cellules typiques ou atypiques sont le siège de divisions cellulaires plus ou moins nombreuses, souvent normales, mais parfois monstrueuses.

°
° °

II.- LA MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

On doit à HAND (1893) la première observation, à SCHÜLLER (1916) la description radiologique, à CHRISTIAN (1919) la première synthèse de la maladie. ROWLAND, en 1928, insiste sur le rôle du cholestérol dans sa pathogénie, en fait une maladie métabolique, et la classe parmi les dyslipoidoses. Depuis, cette classification est très controversée, et actuellement les auteurs insistent surtout sur le processus granulomateux de l'histologie pour établir sa pathogénie. Le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN est une maladie

assez rare ; on en a décrit, jusqu'à présent, environ 150 cas. Elle frappe les sujets dans la seconde enfance, surtout entre 2 et 8 ans.

Le début est généralement insidieux ; l'asthénie, l'arrêt de la croissance en sont souvent les premiers symptômes. Plus tard, les modifications du crâne et des yeux, l'installation d'une polydipsie impérieuse et d'une polyurie abondante attirent plus vivement l'attention.

A la période d'état, la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN est caractérisée par la tétrade de LESNE : exophtalmie, diabète insipide, lacunes crâniennes, troubles de la croissance.

- L'exophtalmie est un signe presque constant de la maladie ; elle existe dans 73 % des cas, suivant SUNDELIUS. Souvent bilatérale et symétrique, elle donne au visage un aspect bien particulier. Elle peut être très intense et permettre de voir, lors des mouvements des yeux, les insertions, sur les globes oculaires, des muscles moteurs de l'oeil. Malgré cette intensité, il y a généralement conservation de la mobilité oculaire, avec quelquefois baisse de la vision. L'exophtalmie n'est pas pulsatile. Enfin, le fond d'oeil est le plus souvent normal, bien que, dans certains cas, on ait pu voir : une stase papillaire avec oedème, une atrophie optique, des taches blanc-jaunâtre au niveau de la macula. On a aussi quelquefois signalé du strabisme, un nystagmus, des troubles de l'accommodation à la lumière.

- Le diabète insipide existe dans 78 % des cas, souvent seule manifestation, au début de la maladie ; sa découverte doit faire penser à la possibilité d'un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et en faire rechercher les autres signes. La polyurie est importante. On a cité des diurèses de vingt-cinq litres par vingt-quatre heures. Elle entraîne des mictions fréquentes et souvent l'énurésie. La densité des urines est très faible (1,001 - 1,005) ;

mais, compte tenu de la diurèse, les constituants sont normaux en quantité absolue par vingt-quatre heures. La polydipsie est parallèle à la polyurie, souvent angoissante, et satisfaite alors par des liquides divers et souvent inattendus. Enfin, il s'agit d'un diabète insipide vrai, qui réagit très bien à la prise de post-hypophyse.

- Les lacunes crâniennes sont un des signes fondamentaux de la maladie. Elles sont parfois décelables cliniquement : A l'inspection, elles répondent parfois à l'existence d'une tumeur en règle mollasse et impulsive à la toux. A la palpation, soit sous la tumeur précédemment citée, soit en un lieu du crâne où l'inspection ne laissait rien suspecter d'anormal, on sent parfaitement l'arête de l'os sain circonscrivant la lacune. Celle-ci est de taille variable, depuis la taille d'une pièce de un franc à celle d'une paume de main. Mais, ce sont les radiographies qui authentifient le plus souvent les lacunes, qui sont des pertes de substance osseuse à bords nets et réguliers, à contour polycyclique dessinant de véritables cartes de géographie. Les sièges des lacunes sont variables et parfois multiples. Par ordre de fréquence décroissante, on voit des lacunes sur le frontal, le pariétal, l'occipital et le temporal, mais on les rencontre aussi sur les os du plancher, où les clichés montrent parfois des décalcifications très étendues avec modification des reliefs et disparition de la selle turcique. Enfin, la prise de clichés systématiques de tous les os a montré que le processus d'ostéolyse pouvait s'étendre à tout le squelette, sauf toutefois aux os de la main et du pied, et c'est ainsi qu'on a vu des HAND-SCHULLER-CHRISTIAN débiter par une boiterie douloureuse. Enfin, l'existence des lacunes crâniennes a pu être à l'origine de complications diverses : hypertension intracrânienne, surdité, syndromes nerveux divers.

- Les troubles de la croissance seraient moins fréquents que les autres signes étudiés jusqu'ici. On ne les rencontre que dans 41 % des cas. Il s'a-

git le plus souvent d'un nanisme : si on examine l'enfant à six mois d'intervalle, on s'aperçoit qu'il n'a pas grandi. Ce nanisme est harmonieux, portant également sur tous les segments du corps. Il est précoce et l'interrogatoire retrouve que l'arrêt de la croissance staturale et pondérale a souvent précédé le début apparent de la maladie. S'il se prolonge au moment de la puberté, il s'accompagnera souvent d'infantilisme. Outre le nanisme, on a également décrit, dans le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, des syndromes adipo-génitiaux, des acromégalias, des syndromes de Simmonds.

L'évolution est extrêmement variable. La mort survient dans 30 % des cas après un an et jusqu'à huit ans d'évolution. Les lacunes augmentent, la soif devient plus impérieuse, l'enfant meurt dans la cachexie ou est enlevé par une infection intercurrente. Plus souvent, il y a évolution vers la chronicité et la stabilisation plus ou moins complète qui peut survenir six ans et jusqu'à vingt ans après le début de l'affection. Enfin, rarement il y a guérison totale ; les lacunes se combleront, la taille s'accroît, l'exophtalmie et le diabète insipide disparaissent.

Au point de vue biologique, on note parfois la présence d'une anémie normochrome, qui reste le plus souvent modérée. Plus fréquente et plus importante est l'augmentation du taux du cholestérol dans le sang et surtout l'augmentation de ses esters, et le rapport Esters du cholestérol / Cholestérol libre peut atteindre 5 et même 10. Enfin, on a également noté l'augmentation du taux des lipides totaux. Par contre, la calcémie, la glycémie, la phosphorémie et le taux des phosphatases sont normaux.

A l'anatomie pathologique, il s'agit d'une invasion des tissus par du tissu xanthomateux, tissu jaune chamois de consistance molle. Histologiquement, ce tissu est constitué par les cellules spumeuses. Elles constituent l'élément caractéristique du HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, et c'est sur leur

présence que l'on porte le diagnostic. Ce sont de grandes cellules histiocytaires de 20 à 30 μ , qui contiennent un ou deux petits noyaux clairs, uninucléolés, excentriques, un cytoplasme aréolaire, comme parcouru par de fins filaments, en toile d'araignée, qui leur donnent l'aspect spumeux caractéristique. Ce cytoplasme est bourré de granulations lipidiques que les colorants électifs des graisses ont montré être des graisses neutres et surtout des esters du cholestérol, qui donnent le phénomène de double réfraction en lumière polarisée.

III.- LE GRANULOME EOSINOPHILE DES OS.

C'est en 1940 que OTANI et EHRLICH, sous le nom de "granulome solitaire des os", puis JAFFE et LICHTENSTEIN, sous le nom de "granulome éosinophile des os", donnent les premières observations de cette affection. Elle est assez fréquemment rencontrée et atteint les adolescents ou les adultes jeunes. Elle est le plus souvent monosymptomatique, bien qu'on y ait signalé un peu de fièvre, des troubles du caractère et une petite atteinte de l'état général.

Le granulome éosinophile des os se révèle soit par une douleur, soit par une tumeur, mais l'une et l'autre sont inconstantes, peuvent être isolées ou associées. La douleur est rarement intense, parfois spontanée, le plus souvent seulement provoquée par l'examen ; sa persistance aura l'avantage de faire pratiquer une radiographie. La tumeur est, comme nous l'avons vu, douloureuse ou non. Sa consistance est très variable ; elle peut être mollassse et simuler un abcès ou une ostéomyélite ; elle peut être ferme, voire dure, et faire suspecter une tumeur

maligne. Elle est adhérente à l'os, dont on ne peut la séparer, et ceci signe son origine. Exceptionnellement, on a vu des granulomes éosinophiles se révéler par une fracture spontanée. Enfin, la découverte par les examens radiologiques de granulomes multiples, alors qu'un seul avait attiré l'attention, a fait penser qu'un grand nombre de granulomes éosinophiles passaient absolument inaperçus.

La radiographie montre l'image d'une perte de substance, d'une lacune claire et bien délimitée, arrondie ou ovalaire, de 1 à 4 centimètres de diamètre, formée par la réunion d'une multitude de petites lésions conglomérées, tranchant nettement sur l'os environnant qui est normal et non décalcifié. Sans avoir l'aspect à l'emporte-pièce, les bords en sont nets et parfois cernés d'un fin liseré. Il n'y a pas de formation osseuse réactionnelle ; parfois, un épaissement du périoste du voisinage a été constaté. Enfin, au crâne, la confluence des lacunes leur donne des contours plus ou moins irréguliers, leur conférant un aspect en carte de géographie.

La prise systématique de clichés de tout le squelette a montré que si le granulome éosinophile est souvent solitaire, il y avait parfois d'autres granulomes sans manifestation clinique ; on en a noté jusqu'à 35 dans une observation de GREEN et FABER. Tous les os du squelette peuvent être touchés, à l'exception toutefois des os de la main et du pied. Par ordre de fréquence décroissante, on rencontre surtout des granulomes des côtes, des os longs, des vertèbres, du crâne, du bassin, de la ceinture scapulaire et de la face.

L'évolution du granulome éosinophile est très bénigne. Avec ou sans traitement (curetage de l'os suivi de radiothérapie ou non), la maladie n'excède jamais quelques mois et guérit parfaitement.

Au point de vue biologique, on note parfois une légère anémie, une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile et surtout éosinophilie discrète qui va de 2 à 8 %. Les taux du phos-

phore, du calcium, des phosphatases et du cholestérol sanguin sont normaux.

A l'anatomie pathologique : macroscopiquement, les lacunes osseuses sont occupées par du tissu jaune chamois, assez mou, avec des foyers hémorragiques et des plages de nécrose. Microscopiquement, ce tissu est formé essentiellement d'une prolifération mixte de réticulocytes et d'éosinophiles. Les réticulocytes sont de grandes cellules uninucléées à noyau ovalaire, arrondi ou encoché, à cytoplasme fréquemment rempli de débris d'éosinophiles et d'hématies, à un degré variable de désintégration, et de granulations d'hémosidérine. Les éosinophiles sont de deux sortes : les polynucléaires à noyau irrégulier ou binoculé, et les myélocytes éosinophiles à noyau plus arrondi et plus régulier. A côté des réticulocytes et des éosinophiles, on peut également voir quelques lymphocytes, quelques polynucléaires neutrophiles et quelques cellules géantes.

DEUXIÈME PARTIE

UNITÉ DES MALADIES DE LETTERER-SIWE, DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ET DU GRANULOME EOSINOPHILE.

Après la lecture de la description des formes typiques de chacune des trois maladies, on conçoit mal qu'il existe une unité, voire même une relation entre le granulome éosinophile des os, monosymptomatique, et à évolution bénigne et de courte durée, le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN à symptomatologie si riche et à évolution si désespérément chronique, et surtout le LETTERER-SIWE à symptomatologie évoquant d'emblée une maladie maligne que sa courte évolution ne fait le plus souvent que confirmer comme telle.

Pourtant, on peut être déjà frappé par deux faits. L'un est d'ordre clinique : c'est la présence dans les trois maladies de lacunes osseuses. L'autre est histologique : c'est la présence, dans les trois maladies, d'une même cellule de base, le réticulocyte. Il est seul et dépouillé dans le LETTERER-SIWE ; il s'est enrichi de granulations lipidiques dans le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ; il est accompagné de polynucléaires éosinophiles dans le granulome éosinophile.

Ces faits entraînent d'eux-mêmes deux sortes de questions :

- N'y a-t-il pas des interférences cliniques

et histologiques et des formes intermédiaires entre les trois maladies ?

- Ces trois affections ne seraient-elles pas, en fait, que trois formes cliniques un peu trop stéréotypées d'une seule et même maladie ?

Dans cette partie de notre travail, nous allons essayer de répondre affirmativement à ces deux questions. Pour cela, nous relaterons une série d'observations de formes intermédiaires ou de passage d'une maladie dans l'autre; et, en les commentant et en nous aidant d'autres exemples pris dans la littérature, nous essaierons ensuite de détruire tout critère différentiel, tant clinique qu'histologique, des trois entités nosologiques jusque là séparées.

°
° °

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1

Elle a été recueillie dans le service de notre Maître Jean WEILL, à l'Hôpital Bretonneau, et a fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, au cours de la séance du 28 Mars 1958.

L'enfant Gilbert D..., âgé de sept mois et demi, est admis le 7 Juillet 1956 pour otite. Il est, en outre, porteur d'un symptôme qui paraît alors très accessoire : une éruption cutanée rappelant un prurigo. Dans les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, on ne trouve rien de bien notable, sauf qu'il est né prématuré à 7 mois, pesant 2.450 grammes, qu'il a déjà été traité pour une otite par

paracentèse bilatérale à l'âge de deux mois.

Au moment de son hospitalisation, l'enfant est en bon état général, mais fébrile ; il a, sur le cuir chevelu et sur le tronc, surtout dans le dos, une éruption, formée de papules rouges avec, par endroits, des vésicules laissant sourdre une sérosité. Cette éruption est très confluyente, prurigineuse par moment. Elle fait penser à un sudamina infecté, un pemphigus staphylococcique. D'autre part, il existe une otorrhée bilatérale. Le reste de l'examen clinique est négatif et les examens paracliniques sont normaux.

Malgré le traitement antibiotique, l'otite évolue vers l'antrite. On pratique une adénoïdectomie sans résultat, puis une antrotomie bilatérale le 24 Juillet 1956. Cependant, l'état général s'aggrave et l'on voit apparaître successivement une gingivite, puis une ulcération de la gencive au niveau d'une prémolaire. La radio met en évidence une ostéite du maxillaire supérieur gauche. On constate ensuite une nouvelle otite, nécessitant une retouche d'antrotomie gauche, une accentuation des lésions cutanées qui, sur l'abdomen et le thorax, prennent le type de maculo-papules érythémato-squameuses, sur le cuir chevelu, l'aspect d'eczéma séborrhéique.

Au total donc, après trois mois d'hospitalisation, on pense qu'il s'agit d'une otite rebelle aux thérapeutiques habituelles, accompagnée de lésions cutanées banales.

En Octobre 1956, des signes nouveaux orientent le diagnostic vers une maladie de système. En effet, en même temps qu'une altération de l'état général nécessitant la mise en perfusion, apparaissent, en plus de l'"eczéma croûteux", des éléments purpuriques sur la paume des mains et la plante des pieds. D'autre part, la radio pulmonaire, faite dans le but de détecter une éventuelle staphylococcie, fait découvrir des opacités micronodulaires bilatérales.

Un traitement par la deltacortisone, associée à la magnamycine, est essayé pendant quinze jours. Il est suivi d'une amélioration de l'état général, alors que se produit une surinfection des lésions cutanées par le bacille pyocyanique. C'est à ce moment-là que le tableau se complète petit à petit par l'apparition, en Novembre 1956, d'une hépatomégalie ; le foie est dur, à bord inférieur tranchant, à surface lisse, débordant largement jusqu'à l'ombilic, alors que son bord supérieur est en place. On note également une splénomégalie modérée, quelques adénopathies axillaires et cervicales. En même temps, on constate l'extension des lésions cutanées avec de nouvelles poussées de purpura et de prurit intense.

On fait alors un nouvel essai de traitement par la deltacortisone, associée à la magnamycine, pendant quinze nouveaux jours. La température redevient normale, l'image miliaire pulmonaire se clarifie, mais l'otorrhée persiste. Et surtout, l'arrêt du traitement par la deltacortisone est suivi d'une reprise de la fièvre et d'une accentuation de l'image miliaire.

Le diagnostic de LETTERER-SIWE s'imposant alors, on demande plusieurs examens paracliniques, en particulier une biopsie cutanée et une radiographie de tout le squelette. Puis, l'enfant est soumis à un traitement continu par la deltacortisone.

C'est en Janvier 1957 que l'état de l'enfant va être le plus inquiétant, avec une fièvre irrégulière, une profonde atteinte de l'état général, une stagnation du poids, une très importante augmentation du volume de l'abdomen qui est météorisé. Le foie est visible, il déforme l'hypocondre droit. Les éléments cutanés sont de deux types : d'une part, du purpura, atteignant les deux membres inférieurs, le tronc jusqu'à la ceinture, et croisant en bretelles le thorax ; d'autre part, des croûtes énormes, grisâtres, épaisses, fissurées, laissant sourdre du sang, à type de vergetures saignantes prédominant

au tronc. Le prurit est féroce. En outre, on note une surinfection cutanée au staphylocoque doré, une infection urinaire au colibacille. L'otorrhée persiste, intermittente. Bref, l'état de l'enfant est tel qu'on doit installer une perfusion avec antibiotiques intraveineux du 9 au 11 Février, puis à nouveau du 14 au 16 Février. On administre, en outre, de la mycostatine et on diminue progressivement la deltacortisone, pour l'arrêter quelques jours, tandis que l'on reprend les antibiotiques par voie buccale.

Pendant les quelques jours d'arrêt de la corticothérapie, nous constatons une aggravation brutale de l'état de l'enfant : son poids augmente d'un kilo ; on constate des oedèmes des bourses, des membres inférieurs, une ascite et un épanchement pleural. Les urines sont foncées, contiennent des sels et des pigments biliaires. Il existe une anémie (3.340.000 hématies) et une hypoprotidémie.

Aussitôt, on reprend la deltacortisone à la dose de 20 milligrammes, en veillant à ce que le régime soit strictement désodé. En outre, on administre de la magnamycine, de la mycostatine, des coagulants, et l'on fait deux transfusions sanguines, le 23 et le 27 Février. En quelques jours, l'état s'améliore considérablement ; perte de poids de 1 kg.300, température revenue à la normale, amélioration de l'état général et local.

Au mois de Mars 1957, se dessine une amélioration : poids en hausse progressive et régulière, température normale, état général meilleur. Les éléments cutanés se cicatrisent ; cependant, on voit apparaître, sur l'avant-bras droit, un nodule dur, reposant sur une base indurée, et qui est biopsié. L'image de granité pulmonaire diminue d'intensité. Devant cette amélioration, on essaie de diminuer la deltacortisone ; mais, dès qu'on arrive au-dessous de 7 mg., la température remonte, et on la laisse à cette dose.

Au cours des mois suivants, de Mai à Novembre

1957, l'amélioration se confirme, l'état général est satisfaisant, le développement psychomoteur est presque normal. Cet enfant de 2 ans marche seul en Octobre, commence à parler ; cependant, il persiste une hypotrophie importante ; il mesure 0,75 m. et pèse 8,900 kg. La température est normale, les lésions cutanées régressent quasi complètement, l'hépatomégalie diminue, il n'y a pas de météorisme abdominal, la rate reste palpable, l'image pulmonaire s'estompe.

Il faut signaler quelques accidents de surinfection : otorrhée (pyocyanique, staphylocoque), stomatite, conjonctivite, puis varicelle d'origine hospitalière. A chaque accident infectieux, la dose de deltacortisone est augmentée, puis est diminuée quand les signes locaux reviennent à la normale, le traitement de fond étant de 7 mg. de deltacortisone.

C'est en Décembre 1957 que va apparaître un signe nouveau : une tuméfaction frontale gauche, rénitente, grossissant progressivement, et qui correspond, sur la radio du crâne, à une lacune osseuse. En quelques jours, apparaissent d'autres lacunes disséminées sur toute la voûte crânienne. En même temps, s'intensifie à nouveau l'image de granité pulmonaire ; les lésions cutanées restent stationnaires, à type d'eczéma séborrhéique du cuir chevelu ; l'enfant ne marche plus seul.

En Janvier et Février 1958, l'enfant fait un séjour à la Fondation Paul Parquet, au cours duquel se produit une nouvelle otorrhée droite, puis gauche. La fièvre oscille autour de 38°. Il y a augmentation de la tuméfaction frontale. Le poids reste stationnaire.

L'enfant est donc ramené dans le service le 28 Février 1958. Il est âgé de 2 ans et demi, pèse 9,150 kg. et mesure 77 cm. Il est fébrile. L'abdomen est météorisé (le périmètre abdominal est de 47 cm. au niveau de l'ombilic). Le foie, visible, déborde de 7 cm. les fausses côtes ; il est lisse,

indolore, à bord inférieur tranchant. La rate est palpable, déborde de 1 cm. au-dessous du rebord costal. Il existe quelques ganglions dans la chaîne cervicale droite. La peau porte des vergetures craquelées sur les flancs et les lombes ; il existe quelques petites lésions érythémato-croûteuses sur le ventre, sur le thorax et dans le dos, qui semblent être les cicatrices des lésions antérieures ; sur le crâne, persiste une éruption croûteuse séborrhéiforme. Des masses tumorales molles, non fluctuantes, sans signes inflammatoires, n'adhérant pas à la peau, sont notées : à la région frontale gauche, s'étendant jusqu'à la paupière supérieure qui s'ouvre incomplètement et porte des veinosités apparentes ; à la région frontale médiane, au-dessus de la racine du nez ; à la région pariéto-frontale droite et pariéto-temporale droite.

Au bout de quelques jours d'hospitalisation, on note l'apparition d'une tuméfaction rétro-auriculaire gauche, violacée, paraissant fluctuante, et dont la ponction ne ramène que du sang ; l'augmentation des lésions cutanées du crâne et du dos. Enfin, un bilan radiologique fait découvrir une nouvelle lacune, le long du bord externe de l'omoplate droite.

Devant cette aggravation, on décide d'augmenter la dose de deltacortisone à 20 mg. Cette modification du traitement est suivie, au bout de quelques jours, d'une nette régression des masses tumorales : les tuméfactions frontales, fronto-pariétales et pariéto-temporales diminuent, la tuméfaction rétro-auriculaire disparaît. Egalement, les lésions cutanées s'améliorent. La température retombe à la normale.

Vers la mi-Avril, les masses molles ont disparu, mais les lacunes sous-jacentes persistent. Aucune nouvelle lacune n'est apparue.

Début Mai, sur la paupière gauche, à sa partie externe, l'apparition d'une lésion jaune orangée,

ayant la topographie et l'aspect d'un xanthélasma sans relief, est constatée après la régression de la tumeur frontale gauche.

Le 8 Juin, l'enfant quitte le service ; il garde ses lacunes ; les lésions cutanées ont presque disparu, à l'exception de quelques croûtes du cuir chevelu et du pourtour des cicatrices d'antrotomie. Le foie a diminué, mais déborde encore largement le rebord costal. La rate est accrochable sous les fausses côtes. La miliaire s'est très éclaircie. Le poids est de 9,800 kg. et la taille de 79 cm. Le traitement par la deltacortisone à la dose de 5 milligrammes et par la magnamycine sera poursuivi à domicile.

Au cours de l'été 1958, l'état est stationnaire ; notamment, il n'y a pas de suppuration des oreilles.

En Novembre 1958, alors que l'état semble encore stationnaire, on note la possibilité d'une légère protrusion de l'oeil gauche ; cependant, devant ce signe nouveau isolé, on n'augmente pas la corticothérapie.

Enfin, en Février 1959, l'enfant ayant une angine est admis pour un bilan. A part une légère protrusion de l'oeil gauche, apparue en Novembre 1958, il n'y a aucun nouveau signe. Il a maintenant 3 ans et demi, pèse 9,500 kg. et mesure 80 cm. Le foie est resté gros ; la rate est à peine palpable. Il n'y a pas de ganglion perceptible. Quelques éléments cutanés croûteux existent encore au pourtour des cicatrices d'antrotomie. Les lacunes crâniennes persistent, mais on n'en note aucune nouvelle. Enfin, l'image pulmonaire micronodulaire s'est encore éclaircie. De plus, le développement psychomoteur de l'enfant n'est pas trop retardé (QD = 82).

En résumé donc, il s'est agi d'un enfant qui est hospitalisé à 9 mois pour une otite bilaté-

rale, associée à une dermatose du tronc, qui, au cours d'une hospitalisation prolongée, justifiée par une otorrhée chronique, va associer à son éruption tous les symptômes d'un LETTERER-SIWE typique, lequel, après dix-huit mois d'évolution, va se transformer progressivement en un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, dont l'évolution semble actuellement stabilisée, avec comme séquelles un nanisme, des lacunes crâniennes et une exophtalmie discrète, sans diabète insipide.

Au cours de l'évolution, de nombreux examens complémentaires ont été faits.

Les examens du fond d'oeil ont généralement été normaux. Pourtant, fin Février-début Mars 1958, on a noté un flou des papilles qui a disparu les semaines suivantes.

Les examens bactériologiques du pus d'oreille ou d'antrotomie ont donné des réponses variables suivant les périodes. Au début, il n'y avait pas de germes ; ensuite, il y a eu tantôt du Proteus, tantôt du Pyocyanique, tantôt du Staphylocoque, seuls ou en association. Dans tous les cas, l'antibiogramme révélait une résistance totale aux antibiotiques.

Le pus des pustules cutanées du début de la maladie, celui d'un abcès de la fesse survenu en Février 1957 ont donné des Staphylocoques sensibles à quelques antibiotiques. Sur la peau, le Pyocyanique a aussi été constaté quelque temps.

L'hémoculture faite en période aiguë fébrile, la coproculture ont toujours été négatives. Le culot urinaire, généralement stérile, a contenu du Colibacille en Janvier 1957.

Plus intéressants que les examens bactériologiques sont les examens chimiques.

Le cholestérol a varié entre 2,45 en Décembre

1956, 3,30 en Février 1957 et 3,35 en Février 1958. Actuellement, il est de 2,45 g./litre.

Les lipides totaux ont été à 10,5 g. en Décembre 1956, pour redescendre ensuite à 8 g. en Février 1957 et 5,59 g. au moment où l'enfant quittait le service en Juin 1958. Un lipidogramme, fait peu de temps avant son départ, dans le laboratoire du Professeur AZERAD, a montré une modification importante des lipoprotéines sériques, dont il y a lieu de souligner :

1/- une hypercholestérolémie avec hyperbêta-lipoprotéines ;

2/- d'autre part, une hypo-alpha-lipoprotéinémie ; les phospholipides présentent des modifications du même ordre ;

3/- au niveau des facteurs protéiques, on note surtout l'hyperglobulinémie.

Le chimiste terminait : "Il serait tentant de conclure à un processus de dyslipopidoses actuellement en cours".

Dans les urines, ni sucre ni albumine ne furent jamais notés ; mais une fois, en Février 1957, on y découvrit des sels et des pigments biliaires.

Les hémogrammes n'ont jamais montré d'anémie importante ; le taux des hématies dépasse toujours 4.000.000 ; une seule fois, en Février 1957, il s'est abaissé à 3.450.000. Le nombre des leucocytes, de 12 à 14.000 au début de la maladie, est descendu à 4.000 en Janvier 1957 ; puis il est resté entre 7.000 et 9.000 par la suite. La formule leucocytaire est assez variable dans les limites physiologiques. En Mars 1957, fut signalée une seule fois la présence de 4 % d'histiocytes. Le chiffre des plaquettes le plus bas (130.000) fut enregistré en Février 1957. Il est remonté par la suite aux environs de 200.000. Le taux de prothrombine est resté ordinairement à 100 %, avec un seul taux à 58 % en Février 1957, alors que l'état général était le plus alarmant.

Deux myélogrammes furent normaux. A signaler

cependant qu'on fut frappé, lors de la ponction sternale, par la mollesse de l'os.

Les examens histologiques sont particulièrement importants.

- Une première biopsie de peau, faite en Novembre 1956 et examinée par notre Maître le Docteur HEWITT, montrait :

"Infiltration en bande horizontale sous-épidermique à limite inférieure nette. Cette infiltration très monomorphe est faite de grosses cellules réticulaires de tailles diverses, à cytoplasme pâle, à noyau volumineux à chromatine délicate sans nucléole ni condensation chromatinienne. Il existe également à la périphérie quelques lymphocytes, mais pas d'éosinophiles. Il faut noter, d'autre part, que les cellules migrent à travers l'épiderme sous forme de gros nids cellulaires. Par contre, il n'y a aucune extension en profondeur."

- Une seconde biopsie cutanée, faite un peu avant le départ du service de l'enfant, et lue également par Mr. HEWITT, a donné lieu au commentaire suivant :

"Pas d'image évoquant actuellement le LETTERER-SIWE ni le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ; légère capillarite en peau saine."

- Une ponction-biopsie du foie, faite par le Docteur PERGOLA, a donné lieu au compte rendu suivant :

"Sclérose périportale +, éléments inflammatoires + 1/2. Altération cellulaire +- Stéatose entre + et +++ suivant les fragments. En conclusion : foie de stéatose avec début de sclérose".

Malheureusement, il n'a pas été fait de biopsies des masses tumorales crâniennes ; il aurait été intéressant d'y rechercher des cellules spumeuses.

Les examens radiologiques ont été pratiqués et interprétés par le Docteur Jacques BERNARD et

Madame le Docteur BAUDEY.

Les clichés pulmonaires ont montré, en Octobre 1956, l'apparition d'une image granitée bilatérale qui, depuis, a subi des variations d'intensité et de netteté sans jamais disparaître complètement. Elle est encore visible actuellement.

Les clichés du crâne et du squelette ont montré, le 1er Mars 1958 :

- Sur le crâne : l'existence de plusieurs lacunes effaçant les deux tables et le diploë, avec bords assez nets. La lacune osseuse siégeant dans la partie frontale gauche a envahi le toit de l'orbite. La partie postérieure du rocher gauche est amputée. Enfin, la radio tangentielle a permis de voir les rapports de la tuméfaction avec la voûte frontale gauche. La table interne était amincie, mais continue ; la table externe, rompue et repoussée en avant en éperon.

- Sur le squelette : il n'y a pas de perte de substance. Les noyaux épiphysaires radial inférieur droit et huméraux supérieurs droit et gauche sont fragmentés.

Le 26 Mars 1958, les lacunes crâniennes n'ont pas changé d'aspect, mais une géode ovalaire à grand axe vertical du bord externe de l'omoplate est apparue.

Actuellement, les diverses lacunes persistent ; il semble que leur taille ait légèrement diminué, mais que surtout leur clarté est moins homogène et plus opaque, ce qui traduirait qu'elles sont en voie de réparation.

o

o o

OBSERVATION N° 2

Cette observation est inédite ; elle a été recueillie dans le service du Professeur Agrégé MOZZICONACCI, et nous l'en remercions très vivement.

Seconde enfant d'une famille dont le père est asthmatique et la mère eczémateuse, Catherine C... est née le 23 Février 1953.

Quelques semaines après sa naissance, elle développe une éruption cutanée, faite de maculopapules, rouges, suintantes, croûteuses, prurigineuses, et parfois purpuriques, et qui siège au niveau du tronc, des plis inguinaux et axillaires et du cuir chevelu. Elle épargne le visage et les membres. Cette éruption est prise pour un eczéma et traitée par de multiples changements de lait et des pommades aussi nombreuses qu'inefficaces. A trois mois, elle est aggravée au cours d'un épisode intestinal ; à dix mois, elle l'est au cours d'un épisode bronchitique ; enfin, l'évolution en est presque continuellement émaillée par des otites à répétition. Le tout retentit sur le développement psychomoteur et staturo-pondéral de l'enfant.

A deux ans, en Février 1955, apparaît un signe nouveau : une exophtalmie de l'oeil gauche, qui fait adresser l'enfant aux Professeurs DEBRE et MOZZICONACCI, qui découvrent en outre : des lacunes osseuses palpables cliniquement et visibles sur les clichés radiologiques, dans la région fronto-pariétale, sur l'aile iliaque et sur la 7^{me} côte ; une hépatomégalie importante ; une splénomégalie discrète ; des lésions pulmonaires muettes cliniquement, mais se traduisant radiologiquement par des images granulo-réticulées diffuses . D'autre part, l'exophtalmie s'accompagne d'une irido-choroïdite gauche, d'une pâleur de la rétine et du nerf optique.

L'association de signes aussi évocateurs fait

porter le diagnostic de maladie de LETTERER-SIWE, et, la clinique étant évidente, on ne demande pas de biopsie. Comme examens complémentaires sont demandés une numération globulaire, qui est sensiblement normale, et un taux de cholestérol, qui l'est également. Un pronostic extrêmement sévère est porté, mais on met cependant à un traitement cortisonique. On donne 200 mg. de cortisone sous couvert d'antibiotique, qui est d'abord l'auromycine donnée à 0,50 g.

Dès Mars 1955, une amélioration commence à se dessiner, marquée par la nette amélioration des signes cutanés. On décide alors de faire le traitement cortisonique de façon discontinue ; mais une ascension de la température ayant suivi le premier arrêt de la cortisone, celle-ci est reprise de façon continue.

En Août 1955, l'amélioration est encore plus nette. La dermatose ne persiste qu'aux plis. Le foie est à peine palpable. La rate ne l'est plus. Les lacunes, l'exophtalmie ainsi que les anomalies du fond d'oeil restent inchangées.

En Mars 1956, l'enfant a trois ans. Alors que la deltacortisone à la dose de 30 mg. par jour remplace la cortisone depuis Décembre 1955, l'amélioration continue. L'éruption se résume à quelques croûtes du cuir chevelu. Le foie est à peine palpable, la rate ne l'est pas. Les lacunes ne sont plus décelables cliniquement ; les clichés radiologiques montrent leur persistance, mais leur taille a diminué. L'otorrhée est signalée par les parents comme étant moins fréquente. Par contre, l'exophtalmie et les anomalies du fond d'oeil persistent. D'autre part, l'enfant est en train de rattraper son retard psychomoteur et staturo-pondéral ; il marche depuis Décembre, mesure 0,84 m. et pèse 12 kg. La dose de deltacortisone est cependant laissée à 30 mg., mais sera donnée quatre jours par semaine seulement.

En Septembre 1956, alors que, par ailleurs,

l'enfant va bien, les parents remarquent l'apparition d'une polydipsie de 1,5 litre à 2 litres par jour. La nature de celle-ci est étudiée en Décembre 1956. Elle correspond à la présence d'un diabète insipide vrai, non guéri par l'arrêt du cortancyl, mais par la prise d'extraits de post-hypophyse. Ce diabète est presque le seul signe de l'enfant à cette époque, car seules les lacunes crâniennes persistent des autres signes plus anciens. L'éruption a complètement disparu, le foie et la rate ne sont plus perçus, l'exophtalmie et les anomalies du fond d'oeil ont régressé. Aussi, on arrête la deltacortisone et on prescrit seulement un centimètre cube de post-hypophyse retard tous les deux jours, ce qui est nécessaire pour équilibrer le diabète insipide.

En Octobre 1957, alors que l'enfant semble se porter très bien, un bilan général fait découvrir une lésion osseuse sphénoïdale sur les clichés radiologiques, et, à l'examen du fond d'oeil, des signes d'hypertension intracrânienne : un léger oedème bilatéral de la papille. L'enfant est alors remis à la deltacortisone, aux mêmes doses que précédemment.

En Décembre 1957, la deltacortisone semblant n'avoir donné aucun résultat sur l'image tumorale du sphénoïde, ni sur les anomalies du fond d'oeil, on discute de l'opportunité de faire une intervention chirurgicale ou de la radiothérapie sur le sphénoïde. Finalement, on se décide pour la radiothérapie.

En Janvier 1958, la radiothérapie terminée, les signes du fond d'oeil d'hypertension intracrânienne n'ont que très légèrement régressé ; cependant, devant l'absence d'autres manifestations cliniques de celle-ci, on ne pratique pas de nouveau traitement.

Fin 1958, tout récemment, l'enfant est en parfaite santé apparente. Elle garde son diabète insipide qui est bien équilibré par de la post-hypophyse

retard, ses lacunes crâniennes qui ne semblent pas avoir changé depuis deux ans, enfin ses anomalies du fond d'oeil, mais aucun autre signe d'hypertension intracrânienne.

En résumé donc, on est actuellement en face d'un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, qui semble stabilisé ou peu évolutif, et qui a fait suite à un LETTERER-SIWE typique.

°
° °

OBSERVATION N° 3

Elle a été publiée par MERITT et PAIGE.

Un enfant de 3 ans est hospitalisé, en 1932, pour une exophtalmie et un diabète insipide. D'autre part, l'interrogatoire des parents révèle que, depuis deux ans déjà, évolue une éruption qui avait recouvert la tête, puis le cou, et commençait à envahir le dos.

A l'examen, on découvre, outre l'exophtalmie, le diabète insipide et l'éruption, dont les croûtelles sur le cuir chevelu peuvent faire penser à un eczéma séborrhéique infecté, et dont les éléments du cou et du dos sont de petites maculopapules plus ou moins confluentes, un abdomen météorisé, avec peut-être la présence d'ascite, une hépato-splénomégalie importante, des ganglions tuméfiés dans toutes les aires ganglionnaires superficielles, une rhinopharyngite et une conjonctivite et une kératite avec suppuration de la cornée à droite.

En résumé, l'examen révèle donc l'association de presque tous les symptômes d'un LETTERER-SIWE

avec ceux d'un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

L'évolution va être extrêmement rapide. L'éruption va se généraliser d'abord à tout le tronc, ensuite à tout le corps, et devenir purpurique. Il va se produire une fonte purulente de l'oeil. Le foie, la rate et l'ascite vont augmenter. Des râles pulmonaires vont apparaître. La température va s'élever et devenir oscillante. La mort va survenir après quelques semaines d'hospitalisation.

La vérification anatomique post-mortem a permis de montrer qu'il y avait une prolifération réticulaire généralisée qui envahissait les os, la dure-mère, l'hypophyse, l'infundibulum, le périoste orbitaire, la peau, le thymus, la plèvre, les poumons, la rate, le pancréas, le foie et les ganglions lymphatiques.

Cette prolifération était faite de cellules réticulaires sans surcharge lipidique au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse, de cellules réticulaires peu chargées de granulations lipidiques, mais chargées de débris cellulaires et hématiques au niveau du coeur et des reins, de cellules bourrées de lipides dans les os, les poumons, la plèvre, le thymus, où elles avaient l'aspect de cellules spumeuses. Sur certaines lames enfin, on pouvait voir toutes les transitions possibles entre le réticulocyte nu et la cellule spumeuse, et, sur d'autres, apparaissaient également de nombreuses fibres collagènes, alors que les cellules se raréfiaient.

OBSERVATION N° 4

Elle est due à JAFFÉ⁹ et LICHTENSTEIN.

Un enfant de dix mois, sans antécédents, est hospitalisé parce qu'il présente une tuméfaction douloureuse d'un poignet, dont l'apparition remonte à trois semaines environ et qui ne paraît pas liée à un traumatisme de la région.

L'examen précise les caractères de cette tumeur. Elle est régulière, mollassse et paraît douloureuse. Elle est isolée ; l'examen général est, à ce moment, absolument négatif. Un cliché du poignet montre qu'elle est en rapport avec une perte de substance osseuse de l'extrémité inférieure du radius. Une biopsie montre la présence de cellules réticulaires voisinant avec de nombreux polynucléaires éosinophiles. Le diagnostic de granulome est porté.

Cependant, peu de temps après l'hospitalisation, l'état de l'enfant s'aggrave. La température s'élève et devient oscillante. Puis, le foie et la rate augmentent de volume. Des ganglions apparaissent dans toutes les aires ganglionnaires superficielles. Finalement, une éruption apparaît. Au niveau du cuir chevelu, elle a l'aspect d'un eczéma séborrhéique ; sur le reste du corps, elle est faite d'ulcérations et de pétéchies. Bref, un tableau typique de maladie de LETTERER-SIWE s'est constitué.

L'évolution va être très rapide, et la mort va survenir en quelques semaines.

L'autopsie confirmera le diagnostic de LETTERER-SIWE, montrant l'invasion de tous les organes par des cellules réticulocytaires, seules dans certains organes, alors qu'ailleurs elles voisinent avec des éosinophiles.

OBSERVATION N° 5

Elle est due à NIXON et PERRY.

Un enfant de trois mois, sans antécédents pathologiques, est hospitalisé le 6 Octobre 1948, pour une tuméfaction de la région scapulaire droite.

L'examen précise les caractères de cette tumeur : elle est assez ferme, elle semble coller à l'omoplate dont on ne peut la séparer. Les mouvements du bras droit ne sont pas gênés. Enfin, cette tumeur est isolée, le reste de l'examen clinique est presque négatif ; on trouve seulement une légère pâleur et l'anémie discrète est objectivée par une numération qui montre un taux d'hématies à 3190.000. Les leucocytes sont à 9.300 et il y a une légère éosinophilie à 2 %. La radio de l'omoplate objective la présence d'une tumeur osseuse. Des clichés de tout le squelette n'en décèlent pas d'autres. Une biopsie montre la présence d'histiocytes entourés de quelques cellules géantes et de nombreux polynucléaires éosinophiles. Le diagnostic de granulome éosinophile est posé. On le traite par radiothérapie, et l'enfant quitte rapidement l'hôpital.

Deux mois après sa sortie, en Novembre, il est réadmis pour un contrôle radiologique. C'est alors qu'on découvre une pâleur importante, et une numération montre une anémie à 1.860.000 hématies, une hépato-splénomégalie, une intumescence des ganglions cervicaux. Des radiographies du squelette montrent que la lacune de l'omoplate est presque disparue ; par contre, elles objectivent une nouvelle lacune du pariétal droit. En résumé, un tableau de LETTERER-SIWE s'est constitué.

L'évolution va se précipiter : l'enfant devient encore plus pâle, cachectique. La température s'élève. Il meurt quelques semaines après sa

seconde admission.

L'autopsie n'a pas été pratiquée ; mais, cliniquement, là encore, il est évident que ce granulome éosinophile s'est transformé en un LETTERER-SIWE.

OBSERVATION N° 6

Elle est due à MAC KELVIC et PARK.

Un enfant de sept mois est hospitalisé, parce qu'il présente une tuméfaction de la région parotidienne dont le début remonte à environ quatre semaines. Elle a d'abord été prise pour un abcès et incisée quelques jours avant l'hospitalisation ; mais il n'y a pas eu d'écoulement.

A l'entrée à l'hôpital, l'incision est cicatrisée, mais la tuméfaction persiste. Elle est isolée et le reste de l'examen est négatif. Une biopsie va montrer la présence sur les lames de nombreux polynucléaires éosinophiles. Le diagnostic de granulome éosinophile n'est cependant pas porté ; on pense qu'il s'agit d'une réaction inflammatoire dont l'origine n'est pas précisée, et on met le malade aux antibiotiques.

Après un mois d'hospitalisation, la tuméfaction a diminué, alors qu'au-dessous d'elle, dans la région cervicale, s'est constitué un véritable abcès, qui a été guéri par l'incision et une augmentation de l'antibiothérapie. D'autre part, apparaît, au-dessus d'une paupière, une nouvelle tuméfaction qui ne semble pas être un abcès. On en pratique alors une biopsie et, cette fois, sur la présence de polynucléaires éosinophiles voisinant avec des histiocytes, le diagnostic de granulome éosinophile

est porté. Des radiographies faites alors montrent, en regard de chaque grosseur, une lacune osseuse et en découvrent plusieurs autres dans les régions occipitale et pariétale et sur l'aile iliaque gauche.

Six semaines après son admission, l'état général de l'enfant s'aggrave. Une fièvre irrégulière s'installe, le foie et la rate augmentent de volume, des adénopathies apparaissent dans toutes les aires ganglionnaires superficielles ; enfin, une éruption généralisée recouvre le sujet. En résumé, un tableau de LETTERER-SIWE s'est installé.

L'évolution va se précipiter ; dix semaines après la date de son admission à l'hôpital, l'enfant meurt.

A l'autopsie, le foie, la rate, les ganglions, le derme et certaines lacunes osseuses sont envahis par des cellules réticulocytaires isolées comme dans le LETTERER-SIWE, alors que d'autres lacunes sont le siège d'une prolifération mixte de cellules réticulocytaires et de polynucléaires éosinophiles comme dans les granulomes éosinophiles les plus typiques.

°
° °

OBSERVATION N° 7

Elle est due à ENGELBRETH, HOLM TEILUM et CHRISTENSEN ERNA.

Un enfant de 2 ans est hospitalisé pour une tuméfaction de la joue droite, qui s'accroît progressivement et atteint 4 cm. de diamètre. La tumeur est biopsiée et la présence de nombreux polynucléaires éosinophiles fait porter le diagnostic de sarcome d'Ewing. La radio du crâne montre déjà une métastase fronto-pariétale. Un pronostic sévère est

porté, alors que l'enfant est soumis à de la radiothérapie sur ses régions zygomatiques et fronto-pariétales.

Six mois plus tard, les deux tumeurs primitives semblent avoir diminué et être en voie de guérison, mais apparaît une nouvelle métastase au niveau du maxillaire. Une biopsie montre encore la présence de nombreux éosinophiles, et pourtant le diagnostic est maintenu.

Un an plus tard, l'enfant est atteint par un diabète insipide et on s'aperçoit qu'il n'a pas grandi depuis le premier examen. Ces constatations font revoir les coupes histologiques, et l'on note alors que leur aspect est compatible avec le diagnostic de granulome éosinophile, qui est alors porté, bien que la maladie semble, en fait, évoluer comme un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN. On décide d'ailleurs, pour cela, de faire des biopsies osseuses répétées, pour y guetter l'apparition de cellules spumeuses. Ces recherches seront toujours négatives ; l'aspect histologique des coupes restera toujours celui d'un granulome éosinophile.

Au moment de la publication de l'observation, l'enfant était suivi depuis cinq ans. Il avait guéri toutes ses localisations osseuses successives, mais gardait un diabète insipide bien équilibré par des extraits hypophysaires et restait nain. En résumé, il se présentait comme un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN stabilisé.

°
° °

OBSERVATION N° 8

Elle est due à VERSIANI, OSCAR, FIGUEIRO et JUNQUEIRA.

Une Espagnole de 50 ans, sans antécédents notoires, si ce n'est des maternités nombreuses et des métrorragies mal définies, consulte pour une douleur de la cuisse gauche. L'examen clinique ne note rien, mais l'examen radiologique montre une décalcification fusiforme avec raréfaction osseuse de la partie moyenne de la diaphyse fémorale. Le test de MULLER étant positif, on fait un traitement antisyphilitique, et la malade rentre à son domicile.

Un an plus tard, elle est hospitalisée à nouveau pour une fracture spontanée du fémur. La radiographie découvre une vaste lacune osseuse de celui-ci au niveau du trait de fracture, et la biopsie montre qu'il s'agit d'un granulome éosinophile.

Cependant, au cours de l'hospitalisation, la malade développe un diabète insipide et, malgré l'image de granulome éosinophile de la biopsie, on pose le diagnostic de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

Cette femme est traitée par des vitamines A et D et des extraits de post-hypophyse. La fracture se consolide et le diabète insipide est équilibré. Des radios systématiques de tout le squelette ne font pas découvrir de nouvelles lacunes et aucun autre signe de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN n'apparaîtra.

°
° °

OBSERVATION N° 9

Elle est due à GROSS et JACOX.

Un enfant de 4 ans est hospitalisé pour une raideur du cou, une légère protrusion de l'oeil gauche et une otalgie gauche, apparues progressive-

ment depuis un mois.

A l'examen, en plusieurs endroits du crâne, on peut palper des plages molles, comme dans les crânio-tabès. Sur les clichés radiologiques, ces plages correspondent à des lacunes osseuses que l'on retrouve sur tous les os du crâne, ainsi que sur le grand trochanter du fémur droit. La biopsie d'une lacune montre qu'elle est occupée par un tissu formé d'histiocytes et de polynucléaires éosinophiles. Aussi, malgré l'exophtalmie de l'oeil gauche, le diagnostic de granulome éosinophile à localisations multiples est-il porté.

De la radiothérapie sur les diverses lacunes est instituée, et celles-ci vont disparaître progressivement. Il n'en apparaît pas de nouvelles ; par contre, après deux ans d'évolution, on constate un diabète insipide qui vient prouver que, malgré un aspect histologique atypique, la maladie évolue comme un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

Au moment de la publication de l'observation, l'enfant était suivi depuis sept ans et demi. Il n'avait plus de lésion osseuse, mais avait encore une exophtalmie de l'oeil gauche et un diabète insipide bien équilibré par les extraits de post-hypophyse. En résumé, il se présentait comme un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN stabilisé.

°
° °

OBSERVATION N° 10

Elle est également due à GROSS et JACOX.

Un enfant de 15 ans consulte pour une tumeur de la région fronto-pariétale. Une radiographie objective qu'elle correspond à une lacune

osseuse. Une biopsie montre que celle-ci est occupée par un tissu jaunâtre essentiellement constitué par de grandes cellules spumeuses. Le diagnostic de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN est porté ; on en attend les autres manifestations, et on fait de la radiothérapie sur la première lacune, ce qui entraîne sa rapide diminution, puis sa disparition complète.

Par la suite, aucune autre manifestation de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN n'apparaît ; ainsi, cette unique localisation a guéri rapidement, comme s'il s'était agi d'un simple granulome éosinophile.

La lecture des dix observations précédentes nous montre la grande parenté qui lie la maladie de LETTERER-SIWE, la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et le Granulome éosinophile des os.

Nos trois premières observations établissent cette parenté entre LETTERER-SIWE et HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, puisque, dans nos observations 1 et 2, le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN fait suite à un LETTERER-SIWE dont l'évolution a été modifiée par la corticothérapie ; et, dans notre observation 3, les deux affections coexistent, bien que toutefois les signes du LETTERER-SIWE semblent avoir précédé ceux du HAND-SCHULLER-CHRISTIAN. Un exemple de précession inverse de ces signes est relaté par GLANZMANN, citant une observation de ATTIG et SCHENTI, où un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, après une évolution chronique, voit celle-ci se modifier avec l'apparition d'une spléno-hépatomégalie et d'adénopathies généralisées, et se faire dès lors sur un mode aigu rapidement vers la mort, comme s'il s'était agi d'un LETTERER-SIWE.

Les relations entre LETTERER-SIWE et Granulome éosinophile nous sont montrées par nos observations 4, 5 et 6. Nous y voyons des affections débiter par une lésion osseuse unique, à histologie de Granulome éosinophile, se généraliser rapidement comme un LETTERER-SIWE et évoluer inexorablement vers la mort. L'autopsie nous permet de constater la coexistence d'aspects histologiques de Granulome éosinophile et de LETTERER-SIWE.

Enfin, la parenté entre Granulome éosinophile et HAND-SCHULLER-CHRISTIAN nous est établie par nos quatre dernières observations. Dans nos observations 7, 8 et 9, nous voyons des affections, dont l'histologie est celle d'un Granulome éosinophile, évoluer comme un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, et dans notre observation N° 10, nous rencontrons le phénomène inverse.

Ainsi donc, la lecture de nos dix observations affirme la vraisemblance d'une relation, sinon d'une identité, entre les trois syndromes pathologiques que sont le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, le LETTERER-SIWE et le Granulome éosinophile; cependant, dans les cas où le tableau clinique et histologique de la maladie reste celui de l'une des trois formes typiques, la liaison semble encore difficile à établir.

La différence entre les tableaux cliniques trouve son explication dans l'âge de survenue de la maladie et dans l'étude du système réticulo-endothélial, car c'est, en effet, l'atteinte de ce système qui est responsable des trois affections, dans l'histologie desquelles on retrouve toujours la cellule réticulaire, cellule primitive du système réticulo-endothélial.

Le tissu réticulo-endothélial a pour rôle de phagocyter, d'accumuler ou de rejeter les substances les plus diverses : colorants vitaux, carmin colloïde, fer, lipides, cholestérol, etc... C'est un tissu embryonnaire qui ne reste dans l'organisme,

après la naissance, qu'à l'état de vestiges. La cellule primitive du système réticulo-endothélial est le réticulocyte, omnipotent au moment de l'ontogenèse, encore multipotent après la naissance dans la mesure où les cellules qui en dérivent peuvent le reproduire. Ces cellules sont de trois sortes : des cellules non différenciées, des cellules peu différenciées, et des cellules très différenciées.

- Les cellules non différenciées peuvent reproduire les réticulocytes à toute époque de la vie ; ce sont les cellules des endothéliums embryonnaires, que l'on trouve dans les capillaires du foie, de la rate, des surrénales et de l'hypophyse, et les cellules du tissu réticulé qui forme l'endothélium vasculaire et le tissu de soutien de la rate, des ganglions lymphatiques, des follicules clos et de la moelle osseuse.

- Les cellules peu différenciées sont les histiocytes des tissus, encore appelées cellules migratrices au repos, et nombreuses dans le derme, et les histiocytes du sang ou monocytes.

- Les cellules très différenciées constituent les épithéliums du foie, du rein et de l'appareil respiratoire.

A la naissance, toutes ces cellules, même les plus différenciées, peuvent redonner le réticulocyte dont elles sont issues ; mais, plus tard, seules les cellules peu ou pas différenciées pourront le faire. Ceci explique que, chez le nourrisson, une maladie se manifestant par une prolifération réticulocytaire sera une affection généralisée ; au contraire, une même maladie, se rencontrant chez un enfant plus âgé, sera d'autant plus localisée que cet enfant sera plus vieux. Aussi, quel que soit l'aspect histologique de la maladie chez le nourrisson, aspect de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN dans notre observation 3, aspect de Granulome éosinophile dans nos observations 4, 5 et 6, le tableau clinique et évolutif sera celui d'un LETTERER-SIWE. Plus tard, au contraire, quel que soit, là encore, l'aspect histologique, aspect de Granulome éosinophile dans nos

observations 7, 8, 9, le tableau clinique sera ostéo-hypophysaire. Plus tard encore, il sera osseux seul, et cela même avec une histologie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, comme dans notre observation 10.

Les localisations ostéo-hypophysaires et osseuses seules sont expliquées par la présence du tissu endothélial embryonnaire de l'hypophyse et du tissu réticulé de la moelle osseuse, tissus indifférenciés. Cette prédilection se conçoit a priori assez mal, puisque de tels tissus existent également dans le foie, la rate, les ganglions et les surrénales. Mais dans le foie, la rate et les ganglions, il y a les trois sortes de cellules, peu, pas, et très différenciées, issues du réticulocyte. Or, chez le grand enfant, seules les cellules non différenciées pourront le reproduire ; aussi, la prolifération réticulocytaire dans ces organes, si importante chez le nourrisson, sera, chez celui-là, infra-clinique ; mais si on allait toujours jusqu'à l'examen histologique, sa réalité serait évidente. L'absence de syndrome surrénalien est plus difficile à concevoir, car l'histologie de la surrénale est très voisine de celle de l'hypophyse ; mais les cellules surrénales sont classiquement résistantes, alors que les cellules hypophysaires sont très fragiles, et la prolifération réticulaire détruit ces dernières, alors qu'elle ne fait que coexister avec les premières sans les léser.

L'étude du système réticulo-endothélial nous permet de comprendre les différences cliniques et évolutives entre LETTERER-SIWE, HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et GRANULOME EOSINOPHILE, et, si leur histologie était identique, l'unité serait faite. La différence histologique qui existe entre ces trois affections, et qui a contribué à les faire séparer

en trois entités nosologiques, n'est pourtant, en fait, qu'apparente. Elle est simplement due au fait que l'histologie des lésions n'est pas fixe, mais évolutive.

Nous avons vu, dans nos observations, la coexistence d'aspects histologiques des deux ou trois affections chez un même malade, soit à un même moment en des localisations différentes, soit sur une même lésion mais à des moments différents de l'évolution. Des constatations identiques ont été faites par de nombreux auteurs.

WALLGREN, ayant pratiqué l'autopsie d'un malade mort de LETTERER-SIWE et dont l'évolution a été particulièrement courte, remarque, sur certaines lames, la présence de quelques éosinophiles et de quelques cellules spumeuses, alors que, partout ailleurs, les aspects histologiques sont typiques de LETTERER-SIWE. Quelques années plus tard, faisant l'autopsie d'un malade mort de LETTERER-SIWE et dont l'évolution a été prolongée, il est très étonné, cette fois, de retrouver, dans le foie, la rate et les foyers purpuriques du derme, des aspects histologiques de LETTERER-SIWE ; alors, dans les lacunes osseuses, les histiocytes sont envahis par quelques granulations lipidiques, et dans les poumons et le thymus les aspects histologiques sont typiques d'un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et montrent une invasion de cellules spumeuses.

WATZEN, dans une affection qui groupait des lacunes de côte et du maxillaire, accompagnées d'une éruption cutanée, trouve, sur la biopsie de la côte, la présence simultanée d'aspect de Granulome éosinophile et d'aspect de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ; sur la biopsie cutanée, des réticulocytes isolés nus, comme dans le LETTERER-SIWE.

HENSCHEN, ayant fait cinq autopsies de sujets décédés de LETTERER-SIWE, trouve tous les aspects histologiques intermédiaires possibles entre les divers tableaux typiques de LETTERER-SIWE, de HAND-

SCHULLER-CHRISTIAN, et de GRANULOME EOSINOPHILE. Sur certaines lames, il trouve également des images de collagénisation où apparaît un tissu conjonctif néoformé.

SCHULTZ, ayant fait l'autopsie d'une maladie que la description anatomo-clinique nous permet de reconnaître comme étant un LETTERER-SIWE, trouve, dans les organes envahis (os, moelle osseuse, foie, rate, ganglions, poumons), un grand nombre de cellules réticulaires surchargées de gouttelettes graisseuses. Celles-ci sont surtout abondantes au pourtour de la zone de nécrose, mais existent également en d'autres endroits.

FLORI et PARENTI confirment, par une biopsie ganglionnaire, un diagnostic de LETTERER-SIWE. Dix mois plus tard, à l'autopsie, ils découvrent, dans tous les organes envahis, des lésions de granulomatose lipidique.

Le Professeur DEBRE fait une biopsie cutanée et osseuse à un enfant qui présente une éruption cutanée, des lacunes osseuses et un diabète insipide. Sur la biopsie cutanée, l'aspect histologique est celui d'un LETTERER-SIWE ; sur la biopsie osseuse, celle d'un Granulome éosinophile.

Si les vérifications anatomiques nous permettent de trouver, dans les LETTERER-SIWE, des aspects de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et de Granulome éosinophile, dans les autopsies de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN on découvre souvent, à côté des lésions xanthomateuses, des lésions fibreuses. Ainsi, THOMPSON découvre, dans les lacunes, du tissu fibreux avec des cellules lipodiques ; dans les autres lésions, de la fibrose, de grandes cellules éosinophiles et des cellules géantes. HOCHSTETTER trouve un xanthélasma de la paupière supérieure et de la dure-mère, de la sclérose des glandes endocrines (hypophyse, surrénales) et des poumons. GRIFFITH note, dans tous les organes envahis, des "lésions fibreuses xanthiques", lésions faites d'un mélange de cellules xan-

thiques, de fibroblastes et de sclérose. Enfin, HERZENBERG, donnant le compte rendu de coupes histologiques de l'hypophyse, dit : "On voit, de-ci de-là, des groupes de grosses cellules lipoïdiques, lesquelles montrent une certaine tendance à la nécrose et à la transformation fibreuse".

Cette évolution vers la fibrose des cellules spumeuses est connue depuis longtemps ; déjà, en 1912, POLLITZER décrivait, dans les xanthomes tubéreux multiples, des lésions primitives constituées ^{presque} uniquement de cellules spumeuses. Dans des lésions plus avancées, débutait une réaction fibreuse intense autour des cellules spumeuses. Aux stades terminaux, les nodules étaient presque uniquement du tissu fibreux et des fibroblastes.

S'appuyant sur toutes ces constatations, WALIGREN et de nombreux auteurs à sa suite ont conclu qu'il y avait une évolution histologique de lésions des trois maladies qui pouvait se résumer en quatre grands stades évolutifs, qui sont :

- Le stade I, ou phase proliférative, caractérisé par une invasion réticulocytaire, sans surcharge lipidique, sans éosinophile, constituant l'aspect histologique le plus fréquent du LETTERER-SIWE.

- Le stade II, ou phase granulomateuse, caractérisé par une néoformation de vaisseaux qui apportent des éosinophiles et par la formation de cellules géantes à partir des réticulocytes, le tout donnant à l'histologie l'aspect d'un granulome fait d'éosinophiles, d'histiocytes et de quelques cellules géantes, et constituant l'aspect histologique le plus fréquent des Granulomes éosinophiles.

- Le stade III, ou phase xanthomateuse, où les cellules géantes se remplissent de graisses neutres et d'esters du cholestérol pour former les cellules spumeuses, donnant ainsi le tableau histologique du HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

- Le stade IV, ou phase fibreuse , où il se produit une néoformation du tissu conjonctif et où les lipides sont libérés et les cellules se raréfient. C'est le stade de guérison.

La réalité de ces quatre stades a, depuis, été prouvée par la pratique de biopsies successives. FISHER, aux Etats-Unis, a retrouvé tous les stades en faisant six biopsies successives d'une même lésion, chez un enfant atteint de LETTERER-SIWE et qui a guéri. En France, SACREZ a pratiqué trois biopsies successives chez un nourrisson atteint de LETTERER-SIWE et âgé de cinq mois et demi au début de la maladie. Sur la première, il note une hyperplasie réticulaire intense ; sur la seconde, l'apparition d'éléments globuleux, d'éosinophiles, de cellules géantes et épithélioïdes ; sur la troisième enfin, la présence de cellules spumeuses bourrées de lipides, que la coloration identifie comme étant des esters du cholestérol.

Ainsi, nous voyons que l'aspect histologique rencontré sur une biopsie est variable avec le moment où est pratiquée cette biopsie. D'autre part, l'évolution histologique des lésions n'est pas parallèle dans les différents organes, nous l'avons vu dans nos exemples successifs ; de même, elle n'est pas toujours en rapport avec l'évolution clinique ; enfin, elle peut s'arrêter à un stade quelconque, ou au contraire le franchir très rapidement ou le passer. Tout ceci nous permet de bien comprendre les formes intermédiaires, si souvent rencontrées. L'existence de formes typiques devient donc uniquement statistique.

En effet, dans le LETTERER-SIWE, la fréquence des aspects histologiques au Stade I se comprend par le fait qu'il s'agit d'une affection généralisée, où la biopsie est précocement demandée ; par contre, à l'autopsie, on rencontre souvent les Stades II et III de l'histologie.

Dans le Granulome éosinophile, les aspects histologiques sont au Stade II, car la biopsie est

assez tardive, les signes de la maladie étant très discrets ; on y rencontrera même des Stades III (Observation 10).

Dans le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, on rencontre le plus souvent des aspects histologiques au Stade III, car la maladie est chronique, et la biopsie souvent demandée longtemps après ses premières manifestations, très discrètes, avant l'apparition de ses grands symptômes ; parfois cependant, quand le diagnostic est précoce, on peut voir des aspects histologiques du Stade II (Observations 7, 8 et 9).

L'étude de l'évolution histologique des maladies de LETTERER-SIWE, de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et du Granulome éosinophile détruit l'hypothèse de ROWLAND sur le rôle pathogénique de l'hypercholestérolémie du HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ; par contre, elle explique facilement celle-ci, que l'on rencontre parfois également dans le LETTERER-SIWE (Observation 1). L'envahissement des cellules par les lipides est due à l'activité phagocytaire et à l'affinité particulière des réticulocytes pour les corps gras. L'élévation du taux du cholestérol dans le sang est due à la libération, au Stade IV de l'histologie, des enclaves lipidiques des cellules. Cette élévation traduit simplement la guérison de certaines lésions, mais l'indépendance entre les lésions et leur évolution histologique non parallèle ne permet pas d'en faire un facteur de pronostic favorable. LETTERER, lors d'une conférence récente à Paris, disait, à ce sujet, qu'on ne pouvait attacher d'importance à l'élévation du taux de cholestérol que si elle était importante et constante aux dosages répétés non seulement tous les jours, mais encore plusieurs fois par jour. Il pensait sans doute, en faisant cette remarque, que la courbe du taux de cholestérol ainsi établie pourrait donner la courbe de délipidisation des lésions, c'est-à-dire la courbe des chances de guérison.

Certains auteurs (conversation avec Monsieur le Professeur DELARUE) pensent que la théorie de

ROWLAND reste vraie pour expliquer les cellules spumeuses dans le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN. Ils expliquent celles du LETTERER-SIWE par la richesse en lipides des organes où elles se produisent : moelle osseuse, ce qui est bien connu ; poumons, dont le rôle dans le métabolisme des lipides (lipopexie et lipodiérèse) a été bien étudié par Messieurs ROGER et BINET. Ils séparent ainsi la pathogénie du LETTERER-SIWE de celle du HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

A l'encontre de cela, on peut donner quatre ordres de faits.

- D'abord, le taux du cholestérol est peu élevé dans le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, et cette élévation ne se voit que dans 47 % des cas, ce qui semble bien le séparer des autres dyslipoidoses, et ce qui cadre bien avec la pathogénie que nous avons donnée de cette élévation.

- D'autre part, les organes où apparaissent les cellules spumeuses, dans le LETTERER-SIWE, sont souvent les seuls organes atteints ; au cours d'un HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, avec l'hypophyse, également riche en lipides.

- Ensuite, on a pu voir des observations de LETTERER-SIWE (FLORI et PARENTI, SCHULTZ et collaborateurs) où les cellules spumeuses avaient envahi tous les organes touchés par la maladie.

- Enfin, ce n'est pas seulement sur des aspects histologiques, mais également sur des tableaux cliniques et évolutifs, que nous avons tenté d'unifier la pathogénie des maladies de LETTERER-SIWE, de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et du GRANULOME EOSINOPHILE.

TROISIÈME PARTIE

Nous avons vu l'unité à peu près certaine entre LETTERER-SIWE, HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et GRANULOME EOSINOPHILE. Nous avons tenté d'expliquer la cause des différences apparentes entre ces syndromes. Ces différences sont dues : au fait qu'il s'agit d'affections de système, donc aux localisations multiples ; aux points différents de ces localisations avec l'âge de survenue de la maladie ; à l'évolution histologique indépendante de chacune des localisations avec la durée de l'affection.

Tout ceci laisse concevoir la multiplicité des tableaux cliniques sous lesquels la maladie, faite de la fusion des trois anciennes, peut être rencontrée. Aussi, dans cette partie de notre travail, nous allons l'étudier, en relatant ses formes cliniques, puis en faisant leur diagnostic, leur pronostic, leur étiologie et leur thérapeutique.

FORMES CLINIQUES

Les tableaux cliniques étant aussi nombreux que variés, nous allons les classer en deux parties, les grands syndromes et les syndromes particuliers.

I.- LES GRANDS SYNDROMES

ont été décrits dans notre première partie ; nous ne ferons que les rappeler. Ce sont :

- Le syndrome de LETTERER-SIWE : Il est caractérisé par de la fièvre, une hépato-splénomégalie, des adénopathies généralisées, une éruption cutanée, des lacunes osseuses, une anémie progressive, une évolution souvent mortelle.

L'histologie montre : une prolifération réticulaire simple sans lipidisation et sans association à une prolifération de polynucléaires éosinophiles.

- Le syndrome de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN : Il est caractérisé par une exophtalmie, un diabète insipide, des lacunes osseuses, des troubles de la croissance, une hypercholestérolémie modérée et, à l'histologie, la présence de cellules réticulaires de grande taille, bourrées de graisses neutres et d'esters du cholestérol formant la cellule spumeuse.

- Le Granulome éosinophile : Il est caractérisé par la présence de lésions osseuses uniques ou multiples, sans aucun autre signe, et, à l'histologie, une prolifération mixte de réticulocytes et de polynucléaires éosinophiles.

- Les formes intermédiaires : Ce sont les

plus nombreuses. Nous en avons relaté, dans notre seconde partie de ce travail, un certain nombre, prises parmi les plus intéressantes du point de vue nosologique. Elles sont souvent uniquement histologiques, présence simultanée dans un grand syndrome défini d'aspect histologique de ce syndrome et d'aspects de l'un ou des deux autres.

II.- LES SYNDROMES PARTICULIERS.

A)- Les formes pulmonaires.

On peut les classer en :

1)- Formes pulmonaires pures.

Julien MARIE et collaborateurs en ont relaté un cas chez un nourrisson. MAY en a rencontré trois cas chez l'adulte ; il a pu faire le diagnostic par une biopsie pulmonaire, qui montrait chaque fois l'image d'un granulome éosinophile.

2)- Formes pulmonaires associées.

Elles sont une cause fréquente de mort chez le nourrisson. Il s'agit d'une pneumopathie bulleuse, et la rupture d'une bulle entraîne la mort par pneumothorax ou par emphysème sous-cutané ou médiastinal. Parmi celles-ci, il faut isoler :

a/- La forme cutanéopulmonaire de Julien MARIE, où l'accident mécanique est la cause de la mort, d'une maladie évoluant de façon apparemment bénigne, sans fièvre, sans hépato-splénomégalie, uniquement caractérisée par des localisations pulmonaire et cutanée.

b/- Les formes où l'atteinte pulmonaire n'est qu'un facteur de malignité supplémentaire, où l'ac-

cident mécanique peut être la cause de la mort, mais où, de toute façon, même en son absence, le pronostic est très mauvais ; la maladie est très généralisée. Ces formes ont été signalées dans les observations de SIWE, de SHAFFER, de GUIZZETTI et de VAN GREVELD.

B)- Les formes hépatiques.

Parmi celles-ci, ont été décrites :

1/- Des formes ictériques simples, où l'ictère fonçant de plus en plus évolue comme un ictère grave ; son étiologie semble variable et discutée. Dans les observations de WALLGREN et de GRISLAIN, l'origine de l'ictère paraît virale et surajoutée ; dans celle de MALLORY, elle semble être une compression ganglionnaire ; dans celles de BEYER et de VESLOT, elle semble être parenchymateuse, due à l'invasion du parenchyme hépatique par les réticulocytes.

2/- Des formes ictériques avec cirrhose, avec ascite, circulation veineuse collatérale, oedèmes des membres inférieurs, taches rubis.

3/- Enfin, on a également signalé des cirrhoses sans ictère, des oedèmes des membres inférieurs isolés, et ceci dans les observations de HAND, de HARVARD et de MOURIQUAND.

C)- Les formes sanguines.

Elles sont caractérisées par des anomalies cellulaires sanguines de la moelle osseuse ou du sang circulant ; aussi, il y a lieu de les classer en :

1/- Formes aleucémiques. Elles sont caractérisées par la présence de nombreux réticulocytes dans la moelle osseuse, sans modification du sang

périphérique. Elles sont très fréquentes, et nous avons vu que l'envahissement primitif de la moelle osseuse donnait vraisemblablement l'explication de la pathogénie des localisations osseuses. Cet envahissement existe fréquemment sans qu'il y ait autour de lui formation d'un granulome osseux ; aussi, la ponction sternale sera-t-elle systématique dans les réticuloses.

2/- Formes leucémiques. Très rares, elles sont à la limite entre les réticuloses et les leucoses et leur classification est très discutée.

On a pu voir, dans le sang circulant :

a)- des cellules réticulaires : souvent passagères (Observation 1), parfois continues et en augmentation progressive ; ceci a été signalé par SACREZ et ORCHARD.

b)- des monocytes, donnant à la maladie le tableau d'une leucose à monocytes dans l'observation de THELANDER.

c)- des associations cellulaires.

MOURIQUAND a signalé la présence dans le sang de monocytes et de réticulocytes ; CHAPTAL et CAZAL, OBERLING, CHEVALIER, SACREZ, celle de myéloblastes, de lymphoblastes et de leucoblastes ; FONTAN et VERGER, celle de plasmocytes et de réticulocytes.

E T I O L O G I E

Nous ignorons tout de l'étiologie, et les seuls faits objectifs que l'on puisse donner sur celle-ci sont les circonstances d'apparition de la maladie.

C'est surtout une maladie d'enfant et d'adulte jeune. Elle est, en règle, d'autant plus grave que le sujet atteint est plus jeune, et d'autant plus bénigne et monosymptomatique qu'il est plus âgé.

Elle survient dans toutes les races. Aux Etats-Unis, où les races blanche et noire coexistent, AVERY et ses collaborateurs en ont rencontré deux cas chez des noirs ; FISHER, un cas ; notre Maître le Professeur Agrégé MAHOUDEAU en a rencontré trois cas chez des Vietnamiens.

L'étiologie véritable reste discutée. Pour certains, il s'agirait d'une maladie congénitale, voire familiale, et plaident en cette faveur :

1/- Des cas de maladie survenue dès la naissance ; tels sont les cas rapportés par SACREZ et ses collaborateurs, par GAILLARD et ses collaborateurs.

2/- Des cas de maladie survenue dans une même famille :

a)- Chez des jumeaux : - univitellins : BIERMANN en rapporte un cas ; - bivitellins : BECKEN en rapporte aussi un cas ; - dont la nature uni ou bivitelline n'a pas été précisée : HOMIGAN en rapporte un cas.

b)- Dans une même famille : - la forme

aiguë du nourrisson a été retrouvée dans une même fratrie par BATSON et ses collaborateurs, par REESE et ses collaborateurs, par le Professeur Agrégé ROGER ; - la forme bénigne monosymptomatique, dite Granulome éosinophile, a été également rapportée comme ayant sévi deux fois dans une même famille par GREYSSEL.

A l'encontre de la théorie familiale de la maladie, on oppose la rareté des exemples, la survenue de la maladie chez un jumeau alors que l'autre était épargné. Ceci a été relaté, pour des jumeaux univitellins par JONES, pour des jumeaux bivitellins par HAVARD, BERNHEIM, MOURIQUAND et FRANÇOIS.

Pour d'autres auteurs, il s'agit d'une maladie acquise. CAZAL pense que le tissu réticulo-endothélial n'a qu'une manière de réagir à une agression : sa prolifération. De ce fait, cette prolifération peut avoir des causes multiples :

1)- Physiques.

CAZAL cite les rayons X ; le traumatisme a fréquemment été invoqué, dans les localisations osseuses, comme étiologie de celles-ci.

2)- Infectieuses.

La plupart des auteurs pensent à un virus spécifique qui n'a encore jamais été retrouvé ; d'autres, devant la fréquence des surinfections microbiennes, ont voulu voir, dans l'agent responsable de celles-ci, celui de la maladie : ABIKA pense qu'un Streptocoque retrouvé dans le pharynx et un nodule granulomateux d'un de ses malades peuvent parfois être mis en cause ; FISHER pose le problème du rôle joué par un "Parà-colon Arizona Bacilli" retrouvé dans les selles, le sang et un nodule granulomateux d'un de ses malades ; SCHULTZ pense à une origine tuberculeuse de la maladie, parce que l'une de ses malades avait son père tuberculeux et que l'une de ses soeurs était morte de méningite tuberculeuse ; FOOT et WALCOOT pensent qu'un Staphy-

locoque doré, trouvé dans l'hémoculture d'un de leurs malades, peut être la cause de sa maladie.

En fait, la plupart du temps, les hémocultures et les cultures de biopsies sont négatives ; il ne semble pas qu'un microbe puisse être l'agent étiologique ; il n'est qu'un agent de surinfection, sans plus. Le nombre même des hypothèses sur l'étiologie de la maladie ne fait que prouver notre ignorance de celle-ci.

PRONOSTIC

Il était facile, il y a quelques années, de donner pronostic des formes schématiques de la maladie. Le LETTERER-SIWE avait une évolution toujours mortelle ; le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN était mortel dans 30 % des cas, et ces cas étaient d'autant plus fréquents que l'âge de sa survenue était plus bas ; le GRANULOME EOSINOPHILE était toujours bénin.

Certes, l'âge de survenue de la maladie reste un élément important du pronostic, qui est d'autant plus mauvais que cet âge est plus bas, car, outre le peu de résistance des nourrissons, la maladie évolue suivant un mode aigu et généralisé habituellement fatal. Cependant, depuis l'avènement de l'antibiothérapie, puis de la corticothérapie, une dizaine d'observations d'évolution prolongée et de guérison de maladies ayant commencé par une forme aiguë du nourrisson ont été publiées. Aussi, si le jeune âge est un élément de fâcheux pronostic, c'est valable statistiquement, mais non individuellement.

De même, l'histologie des lésions n'est pas un argument de pronostic ; nous avons vu, dans notre deuxième partie, diverses observations (4, 5 et 6) où des lésions histologiques, classiquement considérées comme celles de la forme bénigne, se trouvaient dans des formes graves et rapidement mortelles ; nous avons également vu le contraire (Observation 10). D'ailleurs, même l'allure maligne ou bénigne de l'aspect histologique tel que mitoses nombreuses et atypiques, cellules monstrueuses, n'a pas, comme le croyait Monsieur CLEMENT, une valeur pronostique ; GRISLAIN a rapporté un cas de guérison où l'aspect histologique de

la maladie à son début était franchement malin.

Les éléments de pronostic les plus sûrs de la maladie seront recherchés dans ses localisations.

Sont des éléments de mauvais pronostic :

1- Un gros foie, qui peut être à l'origine d'une ascite ou d'un ictère. La plupart des observations où l'hépatomégalie était importante se sont terminées par la mort.

2- Une pneumopathie bulleuse, qui peut être à l'origine d'un pneumothorax et d'emphysème sous-cutané ou médiastinal entraînant la mort.

3- Une anémie au-dessous de 3.000.000 d'hématies ; les quelques cas de guérison de formes aiguës n'avaient pas de forte anémie.

4- Une réticulose médullo-sternale, l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules réticulaires a toujours été suivi de la mort.

Par contre, n'est plus un élément de fâcheux pronostic la surinfection, actuellement bien jugulée par l'antibiothérapie ; ne sont pas des éléments de pronostic : l'exophtalmie, le diabète insipide, les localisations osseuses, cutanées et pulmonaires en dehors des pneumopathies bulleuses . Ces localisations ont été retrouvées avec autant de fréquence dans les formes graves et mortelles de la maladie que dans ses formes bénignes et rapidement curables.

DIAGNOSTIC

On conçoit fort bien la difficulté qu'il y a de faire le diagnostic différentiel de la maladie que nous venons d'étudier, étant donné la multiplicité des tableaux cliniques sous lesquels elle peut se présenter. Pour bien faire, il faudrait envisager le diagnostic différentiel de chaque symptôme isolé et de chaque forme clinique particulière, et nous serions ainsi amené à faire le diagnostic d'une température élevée, d'une grosse rate, d'un gros foie, d'une adénopathie, d'une pneumopathie, d'une affection cutanée, d'une exophtalmie, d'un trouble infundibulo-tubérien, d'une tumeur osseuse, puis à faire le diagnostic différentiel de leurs divers groupements. Ici, nous allons seulement essayer de séparer notre réticulose des autres réticuloses plus connues et d'envisager ensuite les diagnostics qui peuvent se poser dans ses formes cliniques les plus fréquentes.

Parmi les réticuloses, il faut bien séparer celles que nous venons de décrire de :

1/- La réticulose bénigne d'inoculation ou maladie des griffes de chat de P. MOLLARET ; l'origine virale peut en être prouvée.

2/- La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, dont les localisations peuvent rappeler cliniquement notre maladie ; elle est exceptionnelle chez l'enfant ; son histologie est caractéristique.

3/- La maladie de HODGKIN. Là aussi, il s'agit d'une maladie exceptionnelle chez l'enfant et dont l'aspect polymorphe et bigarré de l'histologie est, même quand elle n'est pas caractéristique, bien particulier.

Suivant le tableau clinique rencontré, peuvent également se poser les diagnostics suivants :

1)- Dans la forme aiguë, les leucoses aiguës, avec leur gros foie, leur grosse rate, la tendance anémique et hémorragique, la ponction sternale tranchera ; on sait cependant qu'il existe des formes de réticulose à la limite entre réticuloses et leucoses.

2)- Dans les formes dyslipopéïdiques avec élévation du cholestérol, se posera le diagnostic des dyslipopéïdoses. Primitivement, ROLAND avait classé le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN parmi celles-ci, et pourtant on sait maintenant que son mécanisme pathogénique est l'inverse de celui des dyslipopéïdoses, où l'envahissement des tissus par les lipides est secondaire à leur élévation dans le sang. Le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN n'est pas une dyslipopéïdose et le taux du cholestérol sanguin y est fréquemment normal. Néanmoins, tant la maladie de GAUCHER que la maladie de NIEMANN-PICK, avec leur grosse rate, leur gros foie, parfois des adénopathies, peuvent, pendant un certain temps, être un diagnostic différentiel. Celui-ci sera éliminé par la biopsie, chacune d'elles ayant une image histologique caractéristique.

3)- Dans les formes purement osseuses, le diagnostic peut se poser avec toutes les tumeurs bénignes et malignes de l'os. Le plus souvent, il se pose avec le cancer d'Ewing, dont la localisation est d'emblée multiple. La biopsie permet de trancher ; mais il est, comme nous l'avons vu dans notre Observation 7, des cas très difficiles.

4)- Dans les formes purement cutanées, fréquemment rencontrées au début de la maladie, le diagnostic se posera avec un eczéma vrai et surtout un eczéma microbien ; pourtant, la localisation de l'éruption, sa résistance aux thérapeutiques habituelles devraient attirer l'attention et faire demander une biopsie.

5)- Un cas particulier enfin est celui des formes pulmonaires pures ; il posera le diagnostic des asphyxies aiguës, qui est pratiquement impossible cliniquement. C'est l'évolution rapide qui permettra un diagnostic post-mortem.

T H É R A P E U T I Q U E

La méconnaissance que nous avons de la maladie empêche toute thérapeutique rationnelle. Jusqu'à ces dernières années, les moyens thérapeutiques employés étaient l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie. Si ces méthodes donnaient de bons résultats dans les formes osseuses à localisations unique ou peu nombreuses et où elles gardent peut-être encore une indication, par contre elles ne donnaient aucun résultat dans les formes à localisations multiples et viscérales.

Depuis quelques années, des essais thérapeutiques, par les antibiotiques d'abord, puis par la cortisone et ses dérivés ensuite, ont donné, dans les formes même les plus graves, des résultats encourageants de survie prolongée, voire même de guérison totale.

Les premiers cas de formes aiguës guéries l'ont été par les antibiotiques seuls. Ils ont été rapportés par ARNOLD en 1951, BIERMANN en 1952, FISHER en 1953, LIGHTWOOD en 1954. Ces auteurs avaient employé des antibiotiques différents, seuls ou en association. Le mode d'action de ces antibiotiques est mal élucidé. Peut-être, en luttant contre la surinfection, ils avaient permis à la maladie d'évoluer sur un mode plus chronique qui avait abouti à une stabilisation sinon à une guérison. Dans tous les cas, le traitement avait été prolongé de façon plus ou moins continue et les auteurs se promettaient tous de le reprendre à la moindre rechute.

A partir de 1953, MONTCHIEFF, puis à sa suite COX, les Professeurs DEBRE et MOZZICONACCI, GRISLAIN, Eva FROMER et notre Maître Jean WEILL ont ajouté aux antibiotiques, qui n'avaient pas, dans leurs

cas, donné de résultat sensible, une hormonothérapie, faite d'abord d'ACTH, puis de Cortisone, et enfin de Deltacortisone. Ceci leur a fait obtenir des résultats spectaculaires d'amélioration d'abord, puis de survie prolongée et de guérison, que les antibiotiques employés seuls n'auraient pas permis d'espérer.

Bien que son mécanisme ne soit pas encore éclairci, la corticothérapie semble s'attaquer directement à la maladie elle-même. Les auteurs qui s'en sont servi notent tous la régression rapide des symptômes de la maladie avec le début du traitement, la reprise évolutive de celle-ci dès son arrêt ou la diminution trop poussée de la dose, enfin la régression de cette évolutivité quand la corticothérapie est reprise ou augmentée. Tout ceci est, on s'en souvient, fort explicite dans nos observations 1 et 2, observations qui s'ignoraient et recueillies dans deux services différents.

Toutes ces constatations nous ont ainsi permis de codifier le traitement suivant, qui, s'il ne se révèle pas toujours efficace, est le seul qui, jusqu'à maintenant, ait donné des résultats valables.

Il faut toujours faire une corticothérapie ; la Deltacortisone, à cause de son emploi facile, est à conseiller. Il faut la donner à forte dose, d'abord 20 à 30 milligrammes pour un nourrisson, continuer cette dose d'attaque jusqu'à ce que la maladie semble être en rémission, puis la diminuer progressivement jusqu'à la dose qui permette encore à la maladie de ne plus évoluer. Le moindre signe d'évolutivité, la moindre surinfection doit faire reprendre des doses fortes, pour les baisser ceux-ci jugulés. Enfin, le traitement sera prolongé ; il ne devra être arrêté qu'à stabilisation complète et durable, et sera repris à la moindre suspicion de rechute ; d'autre part, ce traitement s'accompagnera des précautions habituelles, prises pour une corticothérapie prolongée.

Il faut également administrer des antibioti-

ques. Ils luttent contre l'infection surajoutée, qui pourrait être masquée et même aggravée par la corticothérapie. Ils ne devront donc jamais être abandonnés avant l'arrêt de la corticothérapie.

Dans certains cas, des thérapeutiques particulières peuvent être envisagées ; c'est ainsi que, dans notre observation 2, les Professeurs DEBRE et MOZZICONACCI avaient envisagé l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie sur un granulome responsable d'hypertension intra-crânienne. Elles seront appropriées à chaque cas et on ne peut pas les codifier.

CONCLUSIONS

Des tableaux anatomo-cliniques, des aspects histologiques et des pronostics différents avaient fait isoler trois maladies qui paraissaient bien distinctes :

- le GRANULOME EOSINOPHILE, à localisation osseuse unique ou multiple, où l'image histologique était celle d'une prolifération mixte d'éosinophiles et de réticulocytes et dont le pronostic était bénin ;

- le HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, à localisation crânio-hypophysaire, où l'aspect histologique était celui d'une prolifération de grandes cellules histiocytaires bourrées de lipides, les cellules spumeuses, et dont le pronostic était variable ;

- le LETTERER-SIWE, à localisations ostéo-cutané-hépatospléno-ganglionnaires, où l'image histologique était celle d'une prolifération réticulaire pure, et dont le pronostic était redoutable.

Se basant sur l'existence de formes intermédiaires et de passage entre ces trois maladies, sur la possibilité d'observer dans chacune d'elles les trois aspects histologiques, soit en même temps, soit au cours de l'évolution, WALLGREN et à sa suite de nombreux autres pensèrent à la possibilité de leur unité pathogénique.

Dans ce travail, nous avons rassemblé les cons-

tatations de ces auteurs ; nous y avons ajouté les nôtres, dues au progrès constant de la thérapeutique, et nous avons pu, ainsi, apporter de nouveaux arguments pour prouver l'hypothèse de WALLGREN, c'est-à-dire l'unité entre ces trois affections précédemment décrites séparément. Ceci nous a permis d'isoler et d'étudier une entité nouvelle dont, grâce à la corticothérapie, les formes graves et généralisées, décrites auparavant par ABT, LETTERER et SIWE sous le nom de "réticuloses malignes sans surcharge lipoïdique", ont vu leur malignité disparaître et leur évolution se faire vers des formes plus ou moins localisées avec surcharge lipoïdique, décrites jusque là, sous le nom de maladie de "HAND-SCHULLER et CHRISTIAN", comme des affections autonomes et leur paraissant étrangères. Nous avons, là, un exemple de plus de la création, par des méthodes thérapeutiques efficaces, d'un nouvel aspect de la pathologie.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
L. BINET

Le Président de
la thèse,
J. DELARUE

B I B L I O G R A P H I E

ABT et DENENHOLZ - American Journal Dis. Child.,
51, 1936.

ARONSON - Lancet, I, p. 889, 1951.

BIERMAN, LANNAN, DOD, KILLY, MILLER et SHIMKIN -
Journal Pédiat., 40, p. 249, 1952.

BERNHEIM et FRANÇOIS - Pédiatrie, 1952, 41, N° 4,
p. 509.

BERNHEIM, MOURIQUAND, FRANÇOIS, VERNEY, BEY -
Pédiatrie, 1956, 45, N° 4, p. 399.

BOULANGER - Réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.- Thèse, Paris, 1941.

CATHALA et BOULANGER - Presse Méd., 7-10 Mai 1941,
N° 40-41, p. 497.

CAZAL - La réticulose histio-monocytaire.-
Masson, éditeur.

CLÉMENT (R.) - Presse Méd., 19 Mai 1954, 62, N° 36,
p. 762.

COX - Proc. Roy. Soc. Méd., 1953, 46, N° 4, p. 278.

CLAVEAU (Jean) - Thèse Paris, 1957.

CURTISS et COWLEY - Arch. Derm. and Syph., 55,
p. 810, 1947.

BUHOT - Journées pédiatriques, 1956.

DENNIS et ROSLAHM - Am. J. Path., 27, p. 627, 1951.

CHARDON - Thèse Paris, 1955.

DUBUQUOIS, BOULARD, BIDAULT et JOBARD - Arch. Fr. Péd., 1956, 13, N° 1, p. 70.

ENGELBRETH, HOLM, TEILUM et CHRISTENSEN (Erna) - Acta Medica Scandinavia, 118, p. 292, 1944.

FONTAN - Arch. Franç. Péd., 1952, 9, N° 5, p. 556.

FABER - Am. J. Dis. of Child., 1944, 68, p. 350.

FROMER (Eva) - Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50, N° 5.

GRISLAIN, KERNEIS, LEMOINE, LENNE - Arch. Fr. Péd., 1955.

GREEN et FABER (Sidney) - J. of Bone and Joint Surg., 24, 499, July 1942.

GRIFFITH (J.P.), CROZER - Arch. of Pediatrics, T. 39, N° 5, p. 297, 1922.

GRIFFITH (J.P.), CROZER - Arch. of Ped., T. 40, N° 5, p. 302, 1922.

GROSS et JACOX - Am. J. Sciences, 203, p. 673-687, 1942.

FLORI et PARENTI - Revista di Clinica Pediatrica, 1937, 35, p. 193.

GLANZMANN - Ann. Poediat., 155, 1, 1940.

GUGENHEIM - Thèse Paris, 1956.

HEINZEN - Ophtalmologica, Mai 1957, 133, N° 45, p. 346.

JAFFE et LICHTENSTEIN - Arch. of Path., 1944, N° 37.

LIGTWOOD- Proc. Roy. Soc. Med., 1955, 48, N° 9,
p. 711.

MARIE, SERINGE, SALET, HEBERT, ELIACHAR - Arch. Fr.
Péd., 1951, 8, N° 2, p. 181.

MALLORY - New. Engl. S. Med., 1942, 227, 955, 60.

MARIE, SALET, HEBERT, ELIACHAR - Sem. Hôp. Paris,
26-9-1952, 28, N° 71, p. 2800.

· MOURIQUAND, PICARD, DAUVERGNE, FAYARD - J.M. Lyon,
Février 1947, N° 600, p. 77-81.

MAC KELVIC et PARK - Arch. Dis. Child., 25, p. 93,
1950.

MERITT et PAIGE - Am. J. D. Child., 46, 1933.

MOREAU - La Dysostose hypophysaire. 1931.

NIXON et PERRY - J. Inter. Cob. Surg., 13, p. 788,
1950.

ORCHARD - Arch. Dis. Chil. 25, p. 151, 1950.

REESE et LEVY - Arch. Dis. Child., 26, p. 578, 1951.

RUCH - Arch. of Derm., Janvier 1957, 75, N° 1, p. 88.

ROWLAND -

SACREZ - Arch. Fr. Péd., 1949, 6, N° 2, p. 136.

SACREZ, FRUHLING, HEUMANN, KURTENZEMANN, NICOLAS -
Pédiatrie, 1953, 8, N° 8, p. 909.

SACREZ, FRUHLING, HEUMANN, CAHN - Arch. Fr. Pédiat.,
1954, 11, N° 2, p. 141.

SCHULTZ, WERMBER et PULH - Virchow Arch. f. Path.

Anat., T. 252, p. 519, 1924.

VERNE . Précis d'Histologie.

VESLOT, GRAVELEAU - Encyclopédie Médico-chirurgicale, Pédiatrie, T. 2, p. 4082 F(10).

VESLOT, DUPERRAT, BROWAEYS, GARNIER et PLEY - Soc. Méd. Hôp. Paris, 24 f., 2 Mars 1950, 66, N° 7-8, p. 344.

VESLOT, DUPERRAT, BROWAEYS, GARNIER et PLEY - Arch. Fr. Péd., 1951, 8, N° 3, p. 225.

VERSIANI, OSCAR, FIGUEIRO et JUNQUEIRA - Am. J. Med. Science, 207, p. 161, 1944.

WALLGREN - Am. J. Dis. Child., 60, p. 471, 1940.



